

فروشگاه نشر حیدری  
فروش و ارسال کتابهای پزشکی، اسلامی، علمی  
برستاری، ماده‌ایی، پیراپزشکی، بهداشت  
منابع ارشد، دیگتری و دستیاری  
خ. انقلاب، روبروی... انشانه تهران پاساژ فردیلند، هتلک پ ۲۲۲  
۰۲۶۱۰۳۷۱۰۹۹۴۹۳۷۸

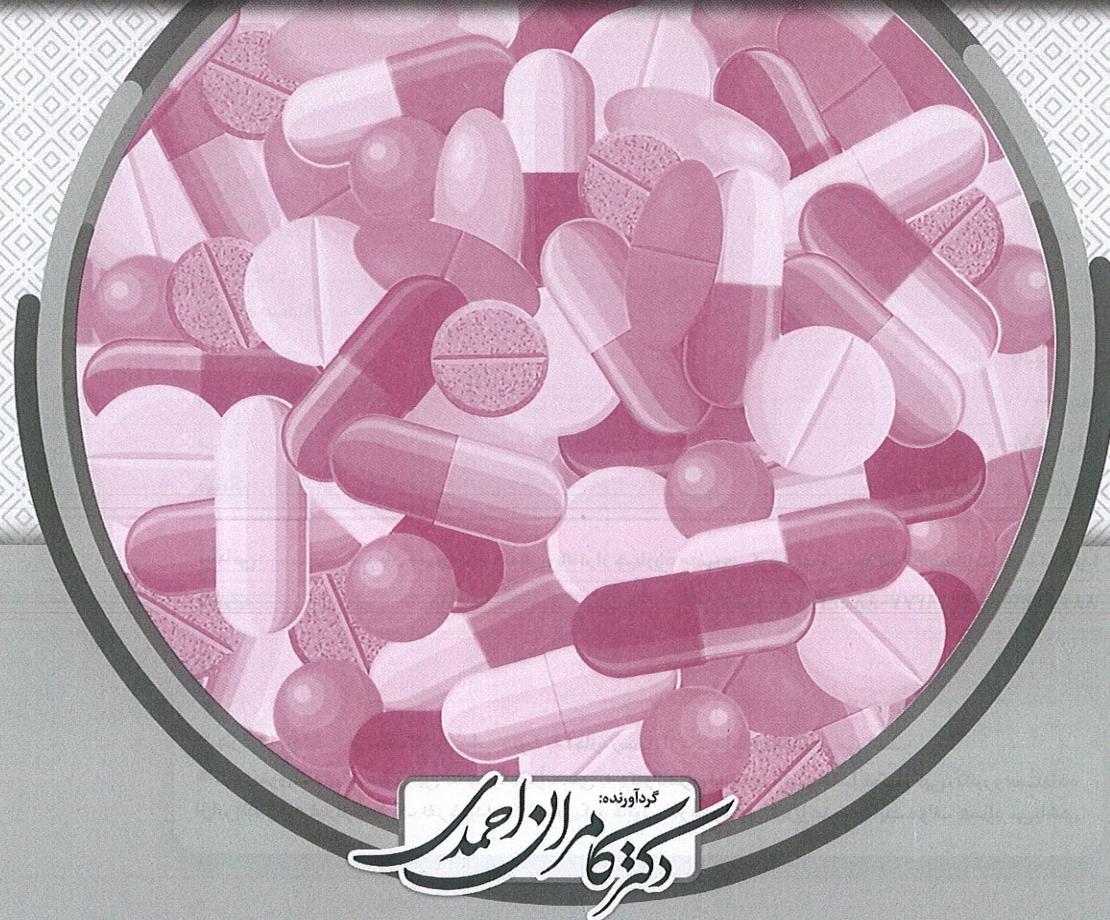


# GUIDELINE & BOOK REVIEW

## فارماکولوژی

کاتزونگ - ترور

به اندیمام سؤالات پرانترنی، دستیاری، پره تست کاتزونگ - ترور و PHD فارماکولوژی تا شهریور ۱۴۰۱



گردآورنده:  
دکتر مژا محمد

مؤلف برگزیده کتاب سال دانشجویی ۱۳۷۵ با رتبه اول • مؤلف برگزیده کتاب سال جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۷



عنوان و نام پدیدآور	سپاهانیه
مشخصات نشر	مشخصات ظاهری
مشخصات ظاهری	مشخصات ظاهری
فروش	فروش
شابک	شابک
و ضعیت فهرست نویسی	و ضعیت فهرست نویسی
یادداشت	یادداشت
موضع	موضع
داروشناسی	داروشناسی
موضع	موضع
داروشناسی -- رؤوس مطالب etc	داروشناسی -- Putlines, syllabi, etc
موضع	موضع
داروشناسی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها	داروشناسی -- Examinations, questions, etc
شناسه افزوده	شناسه افزوده
کاتزونگ، برترام جی G. کرویدرینگ-هال، ماریکه Kruidering-Hall, Marieke	کاتزونگ، برترام جی G. کرویدرینگ-هال، ماریکه Trevor, Anthony J
شناسه افزوده	شناسه افزوده
رده بندی کنگره	رده بندی کنگره
رده بندی دیوی	رده بندی دیوی
شماره کتابشناسی ملی	شماره کتابشناسی ملی

## Guideline & Book Review

## فارماکولوژی

عنوان کتاب:	گایدلاین فارماکولوژی
گردآورنده:	دکتر کامران احمدی
ناشر:	فرهنگ فردا
حروفچینی:	فرهنگ فردا
صفحه‌آرایی:	مهری آتش‌رزا
لیتوگرافی:	منصور
چاپ و صحافی:	منصور
نوبت چاپ:	اول - پاییز ۱۴۰۱
تیراژ:	۱۰۰۰
بهاء:	۲۷۰۰۰ تومان
شابک:	۹۷۸-۹۶۴-۵۲۳-۲۸۴-۷

نشانی: خیابان سهروردی شمالی-بالاتراز چهارراه مطهری-کوچه تهمتن-پلاک ۷-انتشارات فرهنگ فردا  
تلفن: ۸۸۷۵۴۳۱۹-۸۸۷۵۹۲۷۷-۸۸۵۴۳۶۳۸-۸۸۵۳۰۱۲۴

- هرگونه برداشت از مطالب این کتاب منوط به اجازه رسمی از دکتر کامران احمدی می‌باشد.
- کلیه حقوق مادی و معنوی این کتاب منحصراً متعلق به دکتر کامران احمدی است؛ لذا هرگونه کپی، تکثیر و استفاده از این کتاب به غیراز فقط یک نفرخیدار علاوه بر پیگرد قانونی، از نظر شرعاً نیز با عدم رضایت مؤلف همراه می‌باشد.

# فهرست مطالب

## Guideline & Book Review



۵۸	• عوارض .....
۵۹	• قطع داروهای ضدتشنج .....
۶۰	<b>فصل ۱۱. دارو درمانی پارکینسون</b>
۶۱	• پارکینسونیسم .....
۶۱	• درمان .....
۶۱	• لودوپا .....
۶۱	• آگونیست های دوامین .....
۶۲	• مهارکننده های انتکول - O - متیل ترانسفراز (COMT) .....
۶۳	• آماتادین .....
۶۳	• داروهای بلوك کننده استئیل کولین (آنتی موسکارینی) .....
۶۳	• دارمان سایر اختلالات حرکتی .....
۶۴	• ترمور فیزیولوژیک و انسپیل (اویله) .....
۶۴	• بیماری هانتیتکون و سندروم نورت .....
۶۴	• دیس کینزی ناشی از دارو .....
۶۴	• بیماری ویلسون .....
۶۴	• سندروم پا های بی فشار .....
۶۶	<b>فصل ۱۲. داروهای آنتی سایکوتیک و لیتیوم</b>
۶۶	• داروهای آنتی سایکوتیک .....
۶۶	• طبقه بندی .....
۶۷	• فارماکوکنیتیک .....
۶۷	• مکانیسم عمل .....
۶۷	• اثرات .....
۶۸	• کاربردهای بالینی .....
۶۸	• عوارض .....
۶۹	• مسمومیت دارویی .....
۶۹	• لیتیوم و سایر داروهای مؤثر در اختلالات دوقطبی .....
۶۹	• لیتیوم .....
۷۰	• سایر داروهای مؤثر در اختلالات دوقطبی .....
۷۲	<b>فصل ۱۳. داروهای ضد افسردگی</b>
۷۲	• توری آمین در کل .....
۷۲	• طبقه بندی و فارماکوکنیتیک .....
۷۳	• مکانیسم اثر .....
۷۴	• اثرات فارماکولوژیک .....
۷۴	• کاربردهای بالینی .....
۷۵	• عوارض .....
۷۸	<b>فصل ۱۴. مسکن های اوپیوئیدی و آتناکوئیست های اوپیوئیدی</b>
۷۸	• طبقه بندی .....
۷۸	• فارماکوکنیتیک .....
۷۹	• مکانیسم عمل .....
۸۰	• اثرات خارج .....
۸۱	• اثرات مزمن .....
۸۱	• کاربردهای بالینی .....
۸۱	• عوارض و سمیت دارویی .....
۸۲	• داروهای آگونیست - آتناکوئیست .....
۸۲	• آتناکوئیست های اوپیوئیدی .....
۸۴	<b>فصل ۱۵. دارو درمانی اختلالات انعقادی</b>
۸۴	• داروهای ضد انعقاد .....
۸۴	• هپارین .....
۸۶	• مهارکننده های مستقیم ترومیین .....
۸۶	• مهارکننده های مستقیم خوارکی فاکتور Xa .....
۸۶	• وارفارین و سایر گومارین ها .....
۸۷	• داروهای ترومیوایتیک .....
۸۸	• داروهای ضد پلاکت .....
۸۸	• داروهایی که در اختلالات خوربزی دهنده مورد استفاده قرار می گیرند .....

۲۸	• سایر داروهای مورد استفاده در نارسایی احتقانی قلب .....
۲۸	• دیورتیک ها .....
۲۸	• آتناکوئیست های آنزیوتونسین .....
۲۸	• آگونیست های انتخابی $\beta_1$ .....
۲۸	• بتا بلکرها .....
۲۹	• مهارکننده های فسفودی استراز .....
۲۹	• واژو دیلاتورها .....
۳۱	<b>فصل ۶. دیورتیک ها و سایر داروهای مؤثر بر کلیه</b>
۳۱	• مهارکننده های آنزیم کربنیک آپیدراز .....
۳۳	• دیورتیک های قوس هنله .....
۳۳	• دیورتیک های تیازیدی .....
۳۴	• دیورتیک های تیبدارنده پتاسیم .....
۳۵	• دیورتیک های اسموتیک .....
۳۵	• آتناکوئیست های SGLT2 .....
۳۵	• آگونیست ها و آتناکوئیست های هورمون آنتی دیورتیک (ADH) .....
۳۷	<b>فصل ۷. هیستامین، سروتونین، داروهای مورد استفاده در راچی و آنکالوئید های ارگوت</b>
۳۷	• هیستامین و آتناکوئیست های هیستامین .....
۳۷	• هیستامین .....
۳۸	• ریستورهای هیستامین .....
۳۸	• آتناکوئیست های ریستور H1 .....
۳۹	• آتناکوئیست های ریستور H2 .....
۴۰	• سروتونین (5-HT) و آگونیست های سروتونین .....
۴۰	• سروتونین (5- هیدروکسی ترپیتامین (5-HT) .....
۴۰	• ریستورهای سروتونین .....
۴۰	• کاربردهای بالینی .....
۴۰	• سندروم های هیبردرمیک .....
۴۰	• آتناکوئیست های سروتونین .....
۴۱	• درمان چاقی .....
۴۲	• آنکالوئید های ارگوت .....
۴۲	• طبقه بندی و اثرات .....
۴۲	• کاربردهای بالینی .....
۴۲	• عوارض جانبی .....
۴۴	<b>فصل ۸. دارو درمانی آسم و COPD</b>
۴۴	• فیزوپاتولوژی .....
۴۴	• استراتژی درمان آسم .....
۴۵	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۴۵	• میتل گزانتین ها .....
۴۶	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۴۷	• کورتیکواستروئید ها .....
۴۷	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۴۸	• کرمولین و ندروکرومول .....
۴۸	• آنتی بادی ضد IgE .....
۴۸	• استرالتری درمان COPD .....
۴۹	<b>فصل ۹. داروهای آرام بخش - خواب آور</b>
۴۹	• داروهای آرام بخش - خواب آور .....
۴۹	• فارماکوکنیتیک .....
۵۰	• مکانیسم عمل .....
۵۱	• فارماکو دینامیک .....
۵۱	• کاربردهای بالینی .....
۵۲	• عوارض و ند اخالات دارویی .....
۵۲	• داروهای آرام بخش - خواب آور آتیپیک .....
۵۳	• داروهای آرام بخش - خواب آور آتیپیک .....
۵۵	<b>فصل ۱۰. داروهای ضد تشنج</b>
۵۵	• فارماکوکنیتیک .....
۵۵	• مکانیسم اثر .....
۵۶	• کاربردهای بالینی .....

۱	<b>فصل ۱. داروهای آنتی کلینیریک و احیاء کننده های کولین استراز</b>
۱	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۱	• طبقه بندی و مکانیسم عمل .....
۱	• آثار بالینی .....
۱	• کاربردهای بالینی .....
۱	• عوارض و کنتراند پاکسیون .....
۱	• آتناکوئیست های نیکوتینی .....
۱	• بلوك کننده های گاتلیون .....
۱	• بلوك کننده های نوروماسکولر .....
۱	• احیاء کننده های کولین استراز .....
۶	<b>فصل ۲. آلفا و بتا بلکرها</b>
۶	• آلفا بلکرها .....
۶	• طبقه بندی، فارماکوکنیتیک و مکانیسم عمل .....
۶	• اثرات .....
۶	• کاربردهای بالینی .....
۶	• عوارض .....
۶	• بتا بلکرها .....
۶	• طبقه بندی .....
۶	• فارماکوکنیتیک و مکانیسم عمل .....
۶	• اثرات .....
۶	• کاربردهای بالینی .....
۶	• عوارض جانبی بتا بلکرها .....
۹	<b>فصل ۳. داروهای ضد شارخون</b>
۹	• هیپر تانسیون .....
۹	• دیورتیک ها .....
۹	• داروهای فلچ کننده سماپاتیک (سماتوپلیزیک) .....
۹	• داروهای حساس کننده گیرنده های فشار دارو ریپتور .....
۹	• ترکیبات فعال در CNS .....
۹	• داروهای بلوك کننده گاتلیون .....
۹	• بلوك کننده های ترمیمال عصبی سماپاتیک پس گاتلیونی .....
۹	• مهارکننده های ریپتور آدنزیزیک .....
۹	• بلوك کننده های ریپتور آدنزیزیک .....
۹	• واژو دیلاتورها .....
۹	• هیدرالازین و مینوکسیدیل .....
۹	• کلیسم بلکرها .....
۹	• نیتروپروپانید، یا زوکساید و فنول دیام .....
۹	• آتناکوئیست های آنتروپاتینسین و بلوك کننده های رین .....
۹	• مهارکننده های آری .....
۹	• بلوك کننده ریپتور آنتروپاتینسین II (ARB) .....
۹	• مهارکننده های فعالیت رین .....
۹	• درمان قدم به قدم هیپر تانسیون .....
۹	• اورژانس های هیپر تانسیون .....
۱۲	<b>فصل ۴. داروهای ضد صدری</b>
۱۲	• هیپر تانسیون .....
۱۲	• دیورتیک ها .....
۱۲	• داروهای فلچ کننده سماپاتیک (سماتوپلیزیک) .....
۱۲	• داروهای حساس کننده گیرنده های فشار دارو ریپتور .....
۱۲	• ترکیبات فعال در CNS .....
۱۲	• داروهای بلوك کننده گاتلیون .....
۱۲	• بلوك کننده های ترمیمال عصبی سماپاتیک پس گاتلیونی .....
۱۲	• مهارکننده های ریپتور آدنزیزیک .....
۱۲	• بلوك کننده های آنتروپاتینسین .....
۱۲	• اورژانس های هیپر تانسیون .....
۱۹	<b>فصل ۵. داروهای آنتی صدری</b>
۱۹	• ا نوع آنتی صدری .....
۱۹	• روش های درمانی .....
۱۹	• نیترات ها .....
۱۹	• کلیسم بلکرها .....
۱۹	• بتا بلکرها .....
۱۹	• داروهای جدیدتر .....
۲۰	<b>فصل ۶. داروهای آرام بخش</b>
۲۰	• طبقه بندی .....
۲۰	• فارماکوکنیتیک .....
۲۰	• مکانیسم عمل .....
۲۰	• کاربردهای بالینی .....
۲۰	• عوارض و ند اخالات دارویی .....
۲۰	• داروهای آرام بخش - خواب آور آتیپیک .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• میتل گزانتین ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های موسکارینی .....
۲۰	• کورتیکواستروئید ها .....
۲۰	• آتناکوئیست های لکوتربین .....
۲۰	• کرمولین و ندروکرومول .....
۲۰	• آنتی بادی ضد IgE .....
۲۰	• استرالتری درمان COPD .....
۲۰	• فیزوپاتولوژی .....
۲۰	• استرالتری درمان آسم .....
۲۰	• آگونیست های $\beta_2$ دز رزیک .....
۲۰	• م

<p>۱۴۸ ..... داروهای جایگزین</p> <p>۱۴۸ ..... رژیمهای دارویی ضدسل</p> <p>۱۴۸ ..... داروهای مورد استفاده در چدام</p> <p>۱۴۸ ..... سولفون‌ها</p> <p>۱۴۸ ..... کلوفازیمین</p> <p>۱۴۸ ..... داروهای مورد استفاده در عفونت‌های مایکوباتریایی غیرتوبکولوزی (NMT)</p> <p>۱۴۹ ..... مایکوباتریوم آریوم</p> <p>۱۴۹ ..... سایر مایکوباتریوم‌های غیرتوبکولوزی</p> <p><b>۱۵۰ ..... فصل ۲۷. داروهای ضدپیروس</b></p> <p>۱۵۰ ..... داروهای ضد‌هپرس</p> <p>۱۵۰ ..... آسیکلورپیر (آسیکلرگونوزین)</p> <p>۱۵۱ ..... گان‌سیکلولوپیر</p> <p>۱۵۲ ..... سیدوفورپور</p> <p>۱۵۲ ..... فوسکارن</p> <p>۱۵۲ ..... سایر داروهای ضد‌هپرس</p> <p>۱۵۳ ..... داروهای ضد آنفاآنزا</p> <p>۱۵۳ ..... آماتادین و ریماتادین</p> <p>۱۵۳ ..... اولستامپور و زانومپور</p> <p><b>۱۵۴ ..... فصل ۲۸. کاربرد بالینی داروهای ضد‌میکروبی</b></p> <p>۱۵۴ ..... درمان آنتی‌بیوتیک تجربی</p> <p>۱۵۴ ..... اصول درمان آنتی‌بیوتیکی</p> <p>۱۵۵ ..... عوامل مؤثر بر تجویز آنتی‌بیوتیک</p> <p>۱۵۵ ..... مکانیسم‌های حذف آنتی‌بیوتیک</p> <p>۱۵۶ ..... حاملگی و نوزادان</p> <p>۱۵۶ ..... ترکیبات چند آنتی‌بیوتیک</p> <p>۱۵۶ ..... تداخلات دارویی مهم</p> <p>۱۵۶ ..... پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیک</p> <p><b>۱۵۸ ..... فصل ۲۹. درمان بیمار مسموم</b></p> <p>۱۵۸ ..... توکسیکوگیتیک</p> <p>۱۵۸ ..... توکسیکوپیدنامیک</p> <p>۱۵۸ ..... علت مرگ در مسمومیت‌ها</p> <p>۱۵۹ ..... برخورد با بیمار مسموم</p> <p>۱۵۹ ..... شناسایی ماده سمی</p> <p>۱۵۹ ..... سندروم‌های توئیسیک ناشی از داروها</p> <p>۱۶۰ ..... آلدگی دایی</p> <p>۱۶۰ ..... تسریع در حذف داروها</p> <p>۱۶۱ ..... آنتی‌دوت‌ها</p> <p><b>۱۶۳ ..... فصل ۳۰. داروهای گوارشی</b></p> <p>۱۶۳ ..... داروهای بیماری اسید - پیتیک</p> <p>۱۶۴ ..... داروهایی محرک دستگاه گوارش</p> <p>۱۶۵ ..... مسپل‌ها (ملین‌ها)</p> <p>۱۶۵ ..... داروهای ضد اسپاپل</p> <p>۱۶۶ ..... داروهای ضد اسپراغ</p> <p>۱۶۶ ..... داروهای مؤثر در سندروم روده تحریک‌پذیر (IBS)</p> <p>۱۶۶ ..... دارو درمانی بیماری‌های التهابی روده</p> <p>۱۶۷ ..... داروهایی جایگزین آنزیم پتکراس</p> <p>۱۶۷ ..... داروهایی محرک دستگاه گوارش</p> <p>۱۶۷ ..... داروهایی مؤثر در درمان خونریزی واریسی</p> <p><b>۱۶۸ ..... فصل ۳۱. مکمل‌های غذایی و داروهای گیاهی</b></p> <p>۱۶۸ ..... داروهای گیاهی</p> <p>۱۶۸ ..... اکنیاسه (Echinacea)</p> <p>۱۶۸ ..... افدر (Ma Huang)</p> <p>۱۶۸ ..... سیر (Garlic)</p> <p>۱۶۹ ..... گینگو (Ginkgo)</p> <p>۱۶۹ ..... چینسنتگ (Ginseng)</p> <p>۱۶۹ ..... گیاه خارمیرم (Milk Thistle)</p> <p>۱۶۹ ..... گیاه خارمیرم (St. John's wort)</p> <p>۱۶۹ ..... Saw Palmetto</p> <p>۱۷۰ ..... مکمل‌های غذایی</p> <p>۱۷۰ ..... کوآنزم Q10</p> <p>۱۷۰ ..... کلوبکلرین</p> <p>۱۷۰ ..... ملاتونین</p> <p><b>۱۴۲ ..... فصل ۲۲. آنتی‌بیوتیک‌های بیالاتکام و سایر آنتی‌بیوتیک‌های موثر بر غشاء و دیواره سلولی</b></p> <p>۱۴۲ ..... دیابت نوع ۱</p> <p>۱۴۲ ..... دیابت نوع ۲</p> <p>۱۴۲ ..... داروهای بالابرینده قند خون</p> <p>۱۴۲ ..... گلوكاتون</p> <p><b>۱۴۳ ..... فصل ۲۳. تتراسیکلین‌ها، ماتروالیدها، کلینیدامایسین، کلرامفینیکل، اسپتیکوگرامین و آکتسازولیدون‌ها</b></p> <p>۱۴۳ ..... مکانیسم عمل</p> <p>۱۴۳ ..... تتراسیکلین‌ها</p> <p>۱۴۳ ..... ماتروالیدها</p> <p>۱۴۴ ..... تایبرومایسین</p> <p>۱۴۴ ..... کلینیدامایسین</p> <p>۱۴۵ ..... استرپتوكرامین‌ها</p> <p>۱۴۵ ..... کلرامفینیکل</p> <p>۱۴۵ ..... آکتسازولیدون‌ها</p> <p><b>۱۴۶ ..... فصل ۲۴. آمینوگلیکوزیدها و اسپیکتینومایسین</b></p> <p>۱۴۶ ..... روش‌های عملکرد آنتی‌بیوتیک‌ها</p> <p>۱۴۶ ..... مکانیسم عمل و مقاومت دارویی</p> <p>۱۴۷ ..... فارماکوگینتیک</p> <p>۱۴۷ ..... کاربردهای بالینی</p> <p>۱۴۸ ..... عوارض</p> <p><b>۱۴۷ ..... فصل ۲۵. سولفونامیدها، تری‌متیپرم و فلوروکینولون‌ها</b></p> <p>۱۴۷ ..... داروهای ضد فولات</p> <p>۱۴۷ ..... طبقه‌بندی و فارماکوگینتیک</p> <p>۱۴۸ ..... مکانیسم عمل</p> <p>۱۴۹ ..... مقاومت دارویی</p> <p>۱۴۹ ..... کاربردهای بالینی</p> <p>۱۴۹ ..... عوارض جانبی و تداخلات دارویی</p> <p>۱۴۹ ..... فلوروکینولون‌ها</p> <p>۱۴۹ ..... طبقه‌بندی و فارماکوگینتیک</p> <p>۱۴۹ ..... مکانیسم عمل و مقاومت دارویی</p> <p>۱۴۹ ..... کاربردهای بالینی</p> <p>۱۴۹ ..... عوارض و تداخلات دارویی</p> <p><b>۱۴۵ ..... فصل ۲۶. داروهای ضد مایکوباتریال</b></p> <p>۱۴۵ ..... داروهای ضدسل</p> <p>۱۴۵ ..... ایزونیازید</p> <p>۱۴۵ ..... رفامپین</p> <p>۱۴۶ ..... اتامیوتول</p> <p>۱۴۷ ..... بیپرازیتامایسین</p> <p><b>۹۰ ..... فصل ۱۶. دارودرمانی دیس‌لیپیدی</b></p> <p>۹۰ ..... اهمیت</p> <p>۹۰ ..... روش‌های درمانی</p> <p>۹۰ ..... مهارکننده‌های CoA-دروکتاز</p> <p>۹۲ ..... رزین‌ها</p> <p>۹۲ ..... ازتیمیب (Ezetimibe)</p> <p>۹۲ ..... تیاسین (اسید نیکوتینیک)</p> <p>۹۳ ..... مشتقات اسید فیربرک</p> <p>۹۴ ..... درمان‌های ترکیبی</p> <p>۹۴ ..... داروهایی که فقط برای هیپرکلسترولمی فامیلیال هموزیگوت مصرف می‌شوند</p> <p><b>۹۵ ..... فصل ۱۷. داروهای NSAID، استامینوفن و دارودرمانی آرکربیت</b></p> <p>۹۵ ..... آسپرین و های غیرانتخابی</p> <p>۹۶ ..... عوارض</p> <p>۹۷ ..... استامینوفن</p> <p>۹۷ ..... داروهای ضد‌روماتیزید تهدیل‌کننده بیماری (DMARDs)</p> <p>۹۸ ..... داروهای مورد استفاده در نقرس</p> <p>۹۹ ..... داروهای ضد‌دالتابی</p> <p>۱۰۰ ..... داروهای اوریکورزورک</p> <p>۱۰۰ ..... مهارکننده‌های گزارتین اسیداز</p> <p>۱۰۱ ..... اوریکاز</p> <p><b>۱۰۲ ..... فصل ۱۸. بیرونید و داروهای ضد‌تیروئید</b></p> <p>۱۰۲ ..... هورمون‌های تیروئیدی</p> <p>۱۰۳ ..... داروهای ضد‌تیروئیدی</p> <p><b>۱۰۵ ..... فصل ۱۹. آرزوکوتیکواستروئیدها و آنتاکوئیست‌های آدنوكورتیکال</b></p> <p>۱۰۵ ..... کورتیکواستروئیدها</p> <p>۱۰۵ ..... گلوكورتیکوستروئیدها</p> <p>۱۰۷ ..... میندزاکورتیکوستروئیدها</p> <p>۱۰۷ ..... آنتاکوئیست‌های کورتیکواستروئیدها</p> <p><b>۱۰۹ ..... فصل ۲۰. هورمون‌های غدد جنسی و مهارکننده‌های آن</b></p> <p>۱۰۹ ..... استروئون‌ها</p> <p>۱۰۹ ..... پروئستین‌ها</p> <p>۱۱۰ ..... داروهای ضد‌حامالکی هورمونی</p> <p>۱۱۱ ..... آنتی‌استروئون‌ها و آنتی‌پروئستون‌ها</p> <p>۱۱۱ ..... تهدیل‌کننده‌های انتخابی گیرند استروئون (SERMs)</p> <p>۱۱۲ ..... آنتاکوئیست‌های خالص ریستور استروئون</p> <p>۱۱۲ ..... مهارکننده‌های سنتز</p> <p>۱۱۲ ..... آنتاکوئیست‌های آنالوگ‌های GnRH</p> <p>۱۱۲ ..... آنتی‌پروئستین‌ها</p> <p>۱۱۳ ..... آندروئون‌ها</p> <p>۱۱۴ ..... آنتی‌آندروئون‌ها</p> <p>۱۱۴ ..... مهارکننده‌های ریستور آندروئون</p> <p>۱۱۴ ..... آنتاکوئیست‌های آنالوگ‌های GnRH</p> <p>۱۱۴ ..... مهارکننده‌های ۵ آلفا - دوکتاز</p> <p>۱۱۴ ..... مهارکننده‌های تولید استروئید</p> <p>۱۱۵ ..... ضدبارداری‌های خوراکی ترکیبی</p> <p><b>۱۱۶ ..... فصل ۲۱. هورمون‌های پانکراس و داروهای ضد‌دیابت</b></p> <p>۱۱۶ ..... هورمون‌های پانکراس و دیابت</p> <p>۱۱۶ ..... انسولین</p> <p>۱۱۸ ..... داروهای غیرانسولینی ضد‌دیابت</p> <p>۱۱۸ ..... محرك‌های ترشح انسولین</p> <p>۱۱۹ ..... بی‌گواهیده‌ها</p> <p>۱۲۰ ..... تیاکولیدین دیون‌ها</p> <p>۱۲۰ ..... آکزنا تیک</p> <p>۱۲۱ ..... ستابلکلپتین</p> <p>۱۲۱ ..... مهارکننده‌های آلفاکوتیکوزیداز</p> <p>۱۲۱ ..... آنالوگ‌های آمیلین</p> <p>۱۲۲ ..... مهارکننده‌های SGLT2</p> <p>۱۲۲ ..... درمان دیابت</p>
--

# داروهای آنتی کلینرژیک و احیاء‌کننده‌های کولین استراز

## آنالیز آماری سؤالات فصل ۱

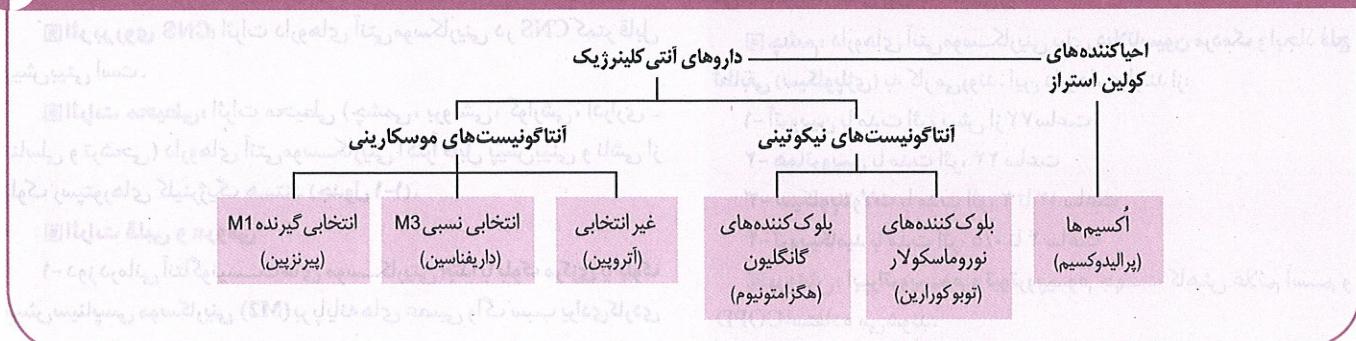


درصد سؤالات فصل ۱ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۶۹

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- اثرات و کاربردهای بالینی داروهای آنتاگونیست موسکارینی، ۲- عوارض جانبی آنتی کلینرژیک‌ها، ۳- آنتی دوت مسمومیت با ارکانوفسفرها

## Preview



### نحوه انتخاب داروهای آنتی موسکارینی

۱- برای کاربردهای چشم‌پزشکی باید به فعالیت موضعی و طول مدت اثر داروهای آنتی موسکارینی توجه نمود.

۲- برای درمان پارکینسونیسم باید از داروهایی استفاده شود که قادر به عبور از سد چربی باشند.

۳- داروهایی برای اثرات ضدترشحی یا ضد اسپاسم در دستگاه گوارش، مثانه یا برونش بکار برده می‌شوند که از سد خونی- مغزی عبور نکرده و فعالیت CNS آنها حداقل باشد.

■ **آتروپین:** آتروپین نسبتاً چربی محلول بوده و به راحتی از سدهای غشایی عبور می‌کند. این دارو به خوبی در CNS، چشم و سایر ارگان‌ها انتشار می‌یابد.

■ **مکانیسم عمل:** آتروپین آنتاگونیست غیرانتخابی موسکارینی بوده که به صورت آگونیست معکوس عمل می‌کند.

■ **متابولیسم دارو:** بخشی از آتروپین توسط کبد دفع شده و بخشی دیگر بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود.

■ **نیمه عمر و طول مدت اثر:** نیمه عمر آتروپین تقریباً ۲ ساعت بوده و طول مدت اثر آن، ۸ تا ۱۴ ساعت (بجز در چشم با طول اثر بیشتر از ۷۲ ساعت) است.

### آناتاگونیست‌های موسکارینی

■ **طبقه‌بندی:** آنتاگونیست‌های موسکارینی را براساس انتخابی بودن برای رسپتور M یا فقدان این خاصیت تقسیم‌بندی می‌کنند.

● **آناتاگونیست‌های انتخابی رسپتور M1:** در این گروه پیرنزنزپین و تلنپین قرار دارند.

● **آناتاگونیست‌های انتخابی (نسبی) M3:** داریفناسین در این دسته قرار دارد.

● **آناتاگونیست‌های غیرانتخابی:** آتروپین سردسته آنتاگونیست‌های غیرانتخابی موسکارینی است.

■ **مکانیسم عمل:** آنتاگونیست‌های موسکارینی به صورت آنتاگونیست فارماکولوژیک رقابتی (قبل غلبه) عمل نموده و اثرات آنها را می‌توان به وسیله غلظت‌های بالای آگونیست‌های موسکارینی خنثی نمود. مکانیسم عمل آتروپین، آگونیست معکوس است.

ارگان	اثر	جدول ۱-۱. اثرات بالینی داروهای بلوك‌کننده موسکارینی	مکانیسم
CNS	سیکلولپری و میدریاز	بلوک ساب تایپ‌های مختلف رسپتورهای موسکارینی	سدیشن، اثر ضد بیماری حرکت، اثرات ضد پارکینسونیسم، فراموشی و دلیریوم
چشم	برونش	بلوک رسپتور M3	اتساع برونش (برونکو دیلاتور) به ویژه اگر برونش منقبض باشد
دستگاه GI	بلوک رسپتورهای M1 و M3	بلوک رسپتورهای M1	شل شدن، کاهش پریستاتیسم و کاهش براز
دستگاه ادراری - تناسلی	بلوک رسپتور M3 و احتمالاً M1	بلوک رسپتورهای M1 و M3	شل شدن دیواره مثانه، احتباس ادرار
قلب	واژودیلاتاسیون ناشی از بلوک موسکارینی رخ نمی‌دهد، مگر در حضور یک آگونیست موسکارینی	تاکی کاردنی به علت بلوک رسپتور M2 در SA node	ابتدا برادی کاردنی به ویژه با دوز پائین و سپس تاکی کاردنی
عروق خونی	بلوک رسپتورهای M1 و M3	واژودیلاتاسیون ناشی از بلوک موسکارینی رخ نمی‌دهد، مگر در حضور یک آگونیست موسکارینی در آندوتیلیوم عروق کاهش شدید براز، کاهش متوسط اشک و عرق و کاهش کمتر ترشحات معده	در آندوتیلیوم
غدد			
عضلات اسکلتی	هیچ		

!**توجه** بنزوتروپین تزریقی برای درمان دیستونی حاد ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل اول به کار می‌رود.

■ **چشم:** داروهای آنتی‌موسکارینی برای دیلاتاسیون مردمک و ایجاد فلنج تطابقی (سیکلولپری) به کار می‌رود. این داروهای عبارتند از:

۱- آتروپین با مدت اثر، بیش از ۷۲ ساعت

۲- هماتروپین با مدت اثر، ۲۴ ساعت

۳- سیکلولپنولات با مدت اثر، ۲ تا ۱۲ ساعت

۴- تروپیکامید با مدت اثر، ۰/۵، ۰/۵، ۰/۴ ساعت

■ **برونش:** ایپراتروپیوم و تیوتروپیوم جهت کاهش علائم آسم و COPD استفاده می‌شوند.

● **آتروپین تزریقی:** آتروپین تزریقی برای کاهش ترشحات برونش در طی بی‌هوشی عمومی به کار می‌رود.

● **ایپراتروپیوم:** اپراتروپیوم، برای کاهش تنگی برونش ها در آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) به صورت استنشاقی به کار می‌رود.

این دارو هرچند به اندازه بتأگونیست ها مؤثر نیست ولیکن کمتر موجب تاکی کاردنی و آریتمی در بیماران حساس می‌شود.

● **تیوتروپیوم:** تیوتروپیوم یک آنالوگ با مدت اثر طولانی تر است.

● **آکلیدینیوم و امکلیدینیوم:** داروهای آنتی‌موسکارینی طولانی اثر جدیدی بوده که در ترکیب با آگونیست های طولانی اثر برای درمان استنشاقی COPD به کار برده می‌شوند.

■ **دستگاه گوارش:** آنتی‌موسکارین ها در کاهش درد کرامپی و اسهال گذرا به کار می‌رود و لیکن در داروهایی مثل دیفنوکسیلات و لوپرایمید مؤثر نهستند.

● **آتروپین، متاسکوپولامین و پروپانتلين:** برای بیماری اسید پیتیک در گذشته استفاده می‌شد ولیکن در حال حاضر به علت اثربخشی کمتر (نسبت به H2 بلوکرها و داروهای PPI) و عوارض جانبی بیشتر و شدیدتر، منسخ شده‌اند.

● **پیرنیزپین:** بلوک‌کننده موسکارینی انتخابی برای M1 بوده که در زخم پیتیک مؤثر است.

■ **دستگاه ادراری - تناسلی**

● **اکسی بوتینین و تولتروپین:** این داروهای برای کاهش ادراری در سیستم خفیف و جهت کاهش اسپاسم پس از جراحی های ارولوژیک استفاده می‌شود.

### آثار بالینی

■ **اثر بر بروی CNS:** اثرات داروهای آنتی‌موسکارینی در CNS کمتر قابل پیش‌بینی است.

■ **اثرات محیطی:** اثرات محیطی (چشمی، برونشی، گوارشی، ادراری - تناسلی و ترشحی) داروهای آنتی‌موسکارینی اکثراً قابل پیش‌بینی و ناشی از بلوک رسپتورهای کلینرژیک هستند (جدول ۱-۱).

### اثرات قلبی و عروقی

۱- دوز درمانی آنتاگونیست های موسکارینی ابتدا با بلوک مرکزی یا بلوک پیش‌سیناپسی موسکارینی (M2) بر پایانه های عصبی واگ سبب برادی کاردنی می‌شوند.

۲- این داروها سپس در اثر بلوک پس‌سیناپسی موسکارینی (M2) در گره سینوسی و دهیزی - بطی موجب تاکی کاردنی و کاهش هدایت دهیزی بطی می‌شوند.

### مثال اثرات روپین بر ضربان قلب چگونه است؟

(پراترنسی شهربیور ۹۵ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) در دوز پائین برادی کاردنی و در دوزهای بالا تاکی کاردنی ایجاد می‌کند.

ب) تاکی کاردنی ایجاد می‌کند.

ج) در دوز پائین تاکی کاردنی و در دوز بالاتر برادی کاردنی ایجاد می‌کند.

د) برادی کاردنی ایجاد می‌کند.

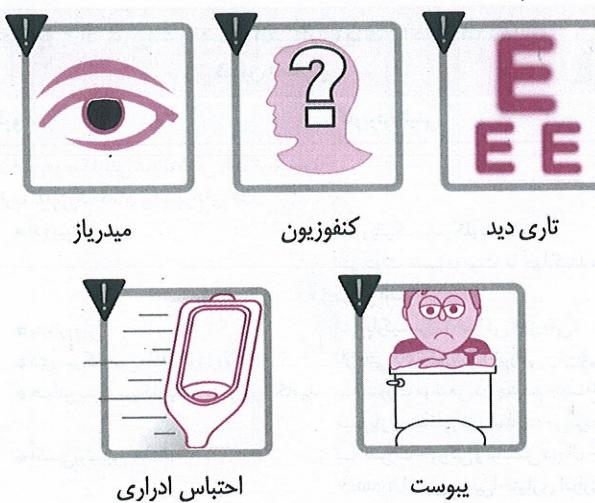
الف ب ج د

### کاربردهای بالینی

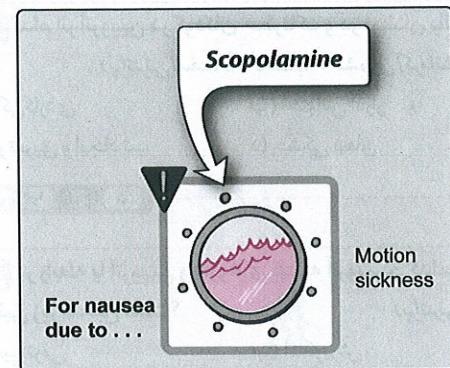
#### ■ سیستم عصبی مرکزی (CNS)

● **اسکوپولامین:** اسکوپولامین درمان استاندارد و یکی از بهترین داروهای جهت کاهش علائم بیماری حرکت است (شکل ۱-۱).

● **بنزوتروپین، تری‌هگزی فنیدیل و بی‌پریدین:** این داروهای به راحتی از CNS عبور کرده و در درمان پارکینسون به کار می‌رود (۱۰۰٪ امتحانی). هرچند این داروها به اندازه لوودوپا مؤثر نیستند، اما به عنوان داروی کمکی یا وقتی بیمار به لوودوپا پاسخ نمی‌دهد، مفید هستند.



شکل ۱-۲. عوارض شایع آنتی کلینرژیک ها



شکل ۱-۱. اسکوپولامین در درمان Motion sickness (بیماری حرکت) به کار می رود.

■ **عوارض قابل پیش بینی**  
**کرم مثل تپانچه (Hot as a pistol):** «تب آتروپینی» که با هیپرترمی همراه است، به دلیل بلوک غدد عرق تنظیم کننده حرارت رخ می دهد. این عارضه، خطرناک ترین داروهای آنتی موسکارینی است. تب آتروپینی در کوکان کشنده است.

■ **خشک مثل استخوان (Dry as a bone):** مسمومیت با آتروپین، موجب وضعیتی می شود که به نام «خشک مثل استخوان» تعریف می گردد چرا که تعریق، ترشح بزاق و اشک بسیار کاهش می یابد.

■ **تاكی کاردي:** تاکی کاردي متوسط شایع بوده در حالی که تاکی کاردي شدید یا آریتمی در Overdose این داروها رخ می دهند.

■ **عوارض در افراد مسن:** در افراد مسن، عوارض چشمی (گلوكوم حاد زاویه بسته) و مثانه (احتباس ادرار به ویژه در افراد مبتلا به BPH)، ممکن است رخ دهند.

■ **بیوست و تاری دید:** بیوست و تاری دید از عوارض شایع در تمام سنین هستند.

#### ■ سایر عوارض

■ **اثرات CNS:** خواب آلودگی، فراموشی، دلیریوم، توهمنات و تشنج، از عوارض احتمالی هستند. افراد سالخورده به ویژه به عوارض آنتی موسکارینی حساس هستند.

■ **نوجه** داروهای دیگر با اثرات آنتی موسکارینی مانند ضد افسردگی های سه حلقه ای می توانند در افراد مسن موجب توهمن و دلیریوم شوند.

■ **اثرات قلبی - عروقی:** هدایت داخل بطنی ممکن است بلوک گردد. این اثر، به دلیل بلوک موسکارینی نبوده و درمان آن مشکل است.

■ **عوارض پوستی:** دیلاتاسیون عروق پوستی بازوها، سر، گردن، تنہ، در در مقادیر سمی دارو دیده می شود. فلاشینگ آتروپینی (قزمز مثل بلو)، در این داروها رخ می دهد.

■ **درمان سمیت دارویی:** درمان مسمومیت با آنتاگونیست های موسکارینی معمولاً علامتی است.

۱- در تاکی کاردي شدید ممکن است تجویز دوز کم فیزوستیگمین لازم باشد.

۲- درمان هیپرترمی شامل استفاده از پتوهای خنک گننده یا خنک گننده های تبخیری است.

● **تولترودین، داری فناسین، سولیفناسین، فسوتروودین و پروپیورین:** این داروها به طور نسبی برای رسپتور M3 انتخابی بوده و جهت درمان بی اختیاری استریزی ادراری تجویز می گردند.

■ **درمان مسمومیت با مهارکننده های کولین استراز:** تجویز آتروپین به صورت وریدی در دروزهای بالا، علاوه موسکارینی ناشی از مسمومیت با مهارکننده های استریل کولین استراز (AChE) را کاهش می دهد.

! **نوجه** پرالیدوکسیم جهت احیاء استریل کولین استراز استفاده می شود.

■ **مثال** داروهای آنتی موسکارینی کدام اثرات را بر روی چشم دارند؟  
 (پرانتزی میان دوره - خرداد ۹۸)  
 (الف) سیکلولپتازی - میوز  
 (ب) کاهش خارش - میدریاز  
 (ج) بی تأثیر بر تطابق - میوز  
 (د) سیکلولپتازی - میدریاز

الف ب ج د

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر در درمان بی اختیاری استریزی تجویز می گردد؟  
 (پرانتزی شهریور ۹۴ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])  
 (الف) اپرالتروپیوم  
 (ب) تولترودین  
 (ج) بتانکول  
 (د) دی سیکلومین

الف ب ج د

■ **مثال** از بین بلوک کننده های کلینرژیک زیر کدامیک را به مبتلایان به بیماری پارکینسون توصیه می کنید؟  
 (پرانتزی - اسفند ۱۴۰۰)  
 (الف) آتروپین  
 (ب) اپرالتروپیوم  
 (ج) بنزوتروپین  
 (د) کلونیدین

الف ب ج د



#### عوارض و کنتراندیکاسیون ها

■ **عوارض داروهای آنتی موسکارینی:** عوارض آتروپین به این صورت تعریف می شوند (شکل ۲-۱):

۱- خشک مثل استخوان (Dry as a bone)

۲- گرم مثل تپانچه (Hot as a pistol)

۳- قزمز مثل بلو (Red as a beet)

۴- دیوانه (Mad as a hatter)

- مثال** کدام اثر آتروپین در کودکان خطرناک و در نوزادان بالقوه کشته است؟  
(پرانتزی اسفند ۹۵ - قطب ۳ کشوری [کرمانتشاد و همدان])
- الف) تاکی کاردن  
ب) احتباس ادرار  
ج) خشکی دهان

(الف) ب ج د

- مثال** در رابطه با آتروپین و داروهای شبه آتروپین کدامیک از اثرات و عوارض جانبی زیر صحیح است؟  
(پرانتزی - اسفند ۹۹)
- الف) هیپوترومی  
ب) اشکریزش  
ج) آشیتاسیون  
د) احتباس ادرار

(الف) ب ج د

- مثال** مصرف بیش از حد آتروپین موجب کدامیک از عوارض زیر می شود؟  
(دستیاری - اردیبهشت ۱۴۰۱)

- الف) کرامپ عضلات صاف دستگاه گوارش  
ب) میوز مردمکها  
ج) برونوکواسپاسام  
د) افزایش تعداد ضربان قلب

(الف) ب ج د

## آنتاگونیست‌های نیکوتینی

آنتاگونیست‌های رسپیتورهای نیکوتینی به داروهای بلوک‌کننده گانگلیون و داروهای بلوک‌کننده نوروماسکولر، تقسیم می‌شوند.



### بلوک‌کننده‌های گانگلیون

- اکوات**: هگزامتونیوم، تری متابان، مکامیلامین در این دسته قرار دارند.
- مکانیسم عمل**: بلوک‌کننده‌های رسپیتورهای نیکوتینی گانگلیونیک به صورت آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک رقابتی عمل می‌کنند.
- اثرات**: داروهای بلوک‌کننده گانگلیون می‌توانند موجب میدریاز متوسط و سیکلولپلزی، کاهش حرکت دستگاه گوارش و بیوست، کاهش انقباض مثانه، اختلال در نعوظ و ازال، تاکی‌کاردن متوسط، کاهش قدرت انقباضی قلب و بروون ده قلبی، کاهش تون شریانی و وریدی، کاهش وابسته به دوز فشارخون، هیپوتانسیون اوتواستاتیک و کاهش در ترشحات غدد بزاقی، اشک، عرق و ترشحات دستگاه گوارش شوند.
- کاربرد بالینی**: بلوک‌کننده‌های گانگلیون زیردر ترک سیگار به کار برده می‌شوند: ۱- چسب‌های پوستی نیکوتین ۲- آدامس‌های نیکوتینی ۳- وارنیکلین ۴- میکامیلامین

### عوارض جانبی

- ۱- یکی از عوارض اصلی و مهم آن هیپوتانسیون وضعیتی است.  
۲- خشکی دهان، تاری دید، بیوست و اختلال شدید عملکرد جنسی از سایر عوارض بلوک‌کننده‌های گانگلیونی است.

### جدول ۱-۲. کاربرد داروهای آنتی‌کلینرژیک و احیاء‌کننده‌های کولین استراز



#### گروه کاربرد بالینی

- آنتی‌موسکارینی غیرانتخابی (آنتاگونیست)  
فارماکولوژیک تمام رسپیتورهای (M)

آتروپین

میدریاتیک - سیکلولپلزیک

آنثی دوت مسمومیت با مهارکننده‌های

کولین استراز

آنثی پارکینسون (خوارکی و تزیریکی)

ناراحتی‌های گوارشی (خوارکی و تزیریکی)

به صورت موضعی در چشم جهت ایجاد

میدریاز و سیکلولپلزی استفاده می‌گردد.

به صورت خوارکی و ترانس درمال جهت

اگریزی ادراری و بی‌اختیاری ادراری

(Motion Sickness) جهت بیماری حرکت

به صورت ترانس درمان به کار می‌رود.

اگریزی ادراری (خوارکی)

Tropism •

#### آنتی‌موسکارینی انتخابی

تولرودین، دارای فناسین، فیوتورودین و این داروها که به طور نسبی برای رسپیتور

سولیفاسین

M3 انتخابی هستند، جهت درمان

ارجنسی ادراری و بی‌اختیاری ادراری

استفاده می‌گردد.

پیرزبین، تلنزبین برای رسپیتور M1 انتخابی بوده و برای زخم

پیتیک به کار برده می‌شوند (در آمریکا در

دسترس نیستند)

#### داروهای آنتی‌موسکارینی مورد استفاده

برای برونوکدیلاتاسیون

آکلیدنیوم، اپراتروپیوم، تیوتریپوم، به صورت استنشاقی و برای

برونوکدیلاتاسیون در آسم و COPD

امکلیدنیوم

#### بلوک‌کننده گانگلیونی آنتی‌نیکوتینی

تری متافان

فقط به صورت وریدی به کار برده می‌شود،

کوتاه‌اثر بوده و در گذشته در اورژانس‌های

فشارخون استفاده می‌شد.

ترک سیگار (خوارکی)

مکامیلامین

#### احیاء کننده‌های استیل کولین استراز

پرالدوكسیم

آنثی دوت مسمومیت با حشره‌کش‌های

اگرانوفسفات (۱۰۰٪ امتحانی)

### کنتراندیکاسیون‌ها

- ۱- مصرف این داروها در شیرخواران به علت احتمال هیپرتریمی، باید با احتیاط باشد.

- ۲- این داروها، در مبتلایان به گلوکوم زاویه بسته و مبتلایان به هیپرپلازی خوش خیم پروسنتات (BPH)، کنتراندیکاسیون نسبی دارند.

#### مثال بیمار کوکی ۴ ساله است که مقداری شربت بلادونا (داروی

- آنثی موسکارینی) را سه‌ها خورده است و با علائم مسمومیت به بیمارستان آورده شده است. کدامیک از علائم زیر نشان‌دهنده مسمومیت با داروی فوق است؟ (پرانتزی شهربیور ۹۶ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه تهران])

- الف) برافروختگی و خشکی دهان ب) هیپوتوانسیون و برادیکاردن

- ج) تنگی نفس و سیانوز د) دل پیچه و اسهال

(الف) ب ج د

- کاهش شدید بزاق، کاهش متوسط اشک و عرق و کاهش کمتر ترشحات معده
- شل شدن دستگاه گوارش و کاهش پریستالیسم
- سدیش و اثرات ضدپارکینسون
- ۲- آتروپین در ابتدا با دوز پائین، با بلوك پیش سیناپسی (دیپتور M2) سبب برادی کاری می‌شود و سپس در اثر بلوك پس سیناپسی (دیپتور M2) موجب تاکی کاردی و کاهش هدایت دهليزی - بطئی می‌شود.
- ۳- کاربردهای مهم داروهای آنتی موسکارینی عبارتند از:
  - اسکوپولامین: بیماری حرکت
  - بنزوتروپین، تری هگزی فنیدیل و بی‌پریدین: بیماری پارکینسون
  - بنزوتروپین تزیری: دیستونی حاد ناشی از داروهای آنتی سایکوتیک نسل اول
  - اپیتراتروپیوم و تیوتروپیوم: به عنوان برونوکودیلاتور در COPD و آسم
  - آکلیدینیوم و امکلیدینیوم: COPD
  - اکسی بوتینین و تولتروودین: کاهش Urgency ادراری
  - تولتروودین، داری فناسین، سولیفناسین، فسوتروپین و پروپیورین: بی‌اختیاری استرسی ادراری
  - مسمومیت با ارگانوفسفرها: آتروپین
- ۴- مهمترین عوارض داروهای آنتی موسکارینی، عبارتند از:
  - (الف) هیپرترمی (خطرناک ترین عارضه)
  - (ب) خشکی به علت کاهش تعريق، ترشح بزاق و اشک
  - (ج) تاکی کاردی
  - (د) بیوست و تاری دید
- ۵- خطرناک ترین عارضه داروهای آنتی موسکارینی، هیپرترمی بوده که به ویژه در گوکان ممکن است کشنده باشد. علت هیپرترمی ناشی از این داروها، بلوك غدد عرق تنظیم‌کننده درجه حرارت است.
- ۶- مصرف داروهای آنتی موسکارینی در موارد زیر کنتراندیکاسیون نسبی دارد:
  - (الف) گلوكوم زاویه بسته
  - (ب) هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH)
- ۷- در تاکی کاردی شدید ناشی از مسمومیت با داروهای آنتی موسکارینی، می‌توان از فیزوستیگمین به عنوان آنتی دوت استفاده کرد.
- ۸- بیشترین اثر آتروپین و داروهای آنتی موسکارینی بر روی ترشحات بزاقی است.
- ۹- داروهای بلوك کننده گانگلیون که در ترک سیگار به کار برده می‌شوند، عبارتند از:
  - (الف) چسب‌های پوستی نیکوتینی
  - (ب) آدامس‌های نیکوتینی
  - (ج) وارنیکلین
  - (د) میکامیلامین
- ۱۰- عارضه اصلی و مهم بلوك کننده‌های گانگلیون، هیپوتانسیون وضعیتی است.
- ۱۱- پرالیدوکسیم در درمان مسمومیت ناشی از حشره‌های کش‌های ارگانوفسفره و پاراتیون به کار برده می‌شود.

**مثال** یک مرد ۳۰ ساله با چندین داروی مؤثر بر سیستم اقحوان به مدت ۴ هفته تحت درمان بوده است، او هم اکنون علائم شدیدی از مسمومیت دارویی را دارد. کدامیک از علائم زیر منحصرآ مربوط به **داروی مهارکننده گانگلیون** است؟ (پرانتزی شهریور ۹۷- قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- (الف) تاری دید  
(ب) خشکی دهان و بیوست  
(ج) گشادی مردمک چشم  
(د) کاهش فشار خون وضعیتی

**الف ب ج د**



### بلوک کننده‌های نوروماسکولر

■ **انواع:** توبوکوارین در این گروه قرار دارد.

■ **کاربرد بالینی:** این داروها ایجاد شل شدگی عضلات اسکلتی در اعمال جراحی و در ونیلیاسیون مکانیکی مفید هستند.

### احیاءکننده‌های کولین استراز

■ **انواع:** پرالیدوکسیم داروی اصلی این گروه است.

■ **مکانیسم عمل:** این داروها آنتاگونیست‌های شیمیایی مهارکننده‌های ارگانوفسفرات کولین استراز (AChE) هستند. پرالیدوکسیم تمایل زیادی به اتم فسفر در حشره‌کش‌های ارگانوفسفرات دارد.

■ **کاربرد بالینی:** پرالیدوکسیم برای درمان مسمومیت ناشی از حشره‌کش‌هایی مثل پاراتیون به کار می‌رود. پرالیدوکسیم برای مسمومیت مهارکننده‌های استیل کولین استراز کاربامات توصیه نمی‌شود.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر تمایل بالایی برای اتصال به اتم **فسفر** موجود در سرم **ارگانوفسفره پاراتیون** دارد و جهت درمان مسمومیت با آن مورد استفاده قرار می‌گیرد؟ (پرانتزی شهریور ۹۷- قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- (الف) آتروپین  
(ب) پرالیدوکسیم  
(ج) نوستیگمین  
(د) ان استیل سیستئین

**الف ب ج د**

**PLUS**

Next Level

**یادم باشد که**

### GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- داروهای آنتی موسکارینی (مثل آتروپین) موجب اثرات زیر می‌شوند:
  - سیکلولپلزی و میدریاز
  - اتساع برونش
  - شل شدن مثانه و احتباس ادرار
  - ابتدا برادی کاردی به ویژه با دوز پائین و سپس تاکی کاردی
  - واژودیلاتاسیون عروقی

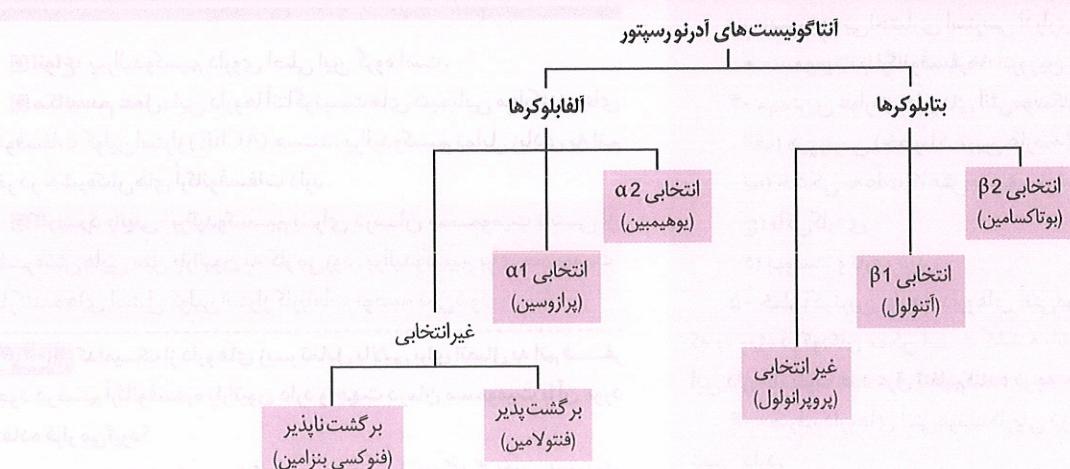


❖ درصد سوالات فصل ۲ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۲۸

❖ مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

۱- کاربردهای بالینی آلفا و بتا بلوكرهای، ۲- عوارض جانبی آلفا و بتا بلوكرهای، ۳- داروهایی که در درمان گلوكوم به کار می‌روند.

## Preview



■ **فارماکوکینتیک:** داروهای آلفا بلوكر هم به صورت خوراکی و هم تزریقی فعال هستند (فنتولامین به ندرت به صورت خوراکی تجویز می‌شود).

۱- **فنوکسی بنزامین:** نیمه عمر فنوکسی بنزامین، کوتاه بوده ولی مدت آن طولانی و حدود ۴۸ ساعت است.

۲- **فنتولامین:** فنتولامین، مدت اثر ۲ تا ۴ ساعت در مصرف خوراکی و ۲۰ تا ۴۰ دقیقه در مصرف تزریقی دارد.

۳- **پرازووسین:** مدت اثر پرازووسین و سایر α1 بلوكرهای، ۸ تا ۲۴ ساعت است.

■ **مکانیسم عمل**

■ **فنوکسی بنزامین:** فنوکسی بنزامین به صورت کووالانسی به رپتیور آلفا متصل شده و بلوك غیرقابل بازگشت (غلبه ناپذیر) ایجاد می‌کند.

● **سایر آلفا بلوكرهای:** سایر آلفا بلوكرهای، آنتاگونیست رقابتی بوده و اثرات آنها با افزایش غلظت آگونیست رپتیورها قابل غلبه است.

● **نوجه** در فنوكسوسیتوم، فنوکسی بنزامین داروی انتخابی بوده چرا که غلبه ناپذیر بوده و ترشرح حجم زیادی از کاتکول آمین ها بر آن غلبه نمی‌کند.

## آلفا بلوكرهای

### طبقه‌بندی، فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل

■ **طبقه‌بندی:** طبقه‌بندی این داروها براساس اختصاصی بودن بر رپتیور α1 یا α2 یا براساس مدت اثر و برگشت پذیری، صورت می‌گیرد.

#### ● غیرانتخابی

۱- برگشت ناپذیر و طولانی اثر: فنوکسی بنزامین، یک آلفا بلوكر برگشت ناپذیر و طولانی اثر است. این دارو، برای α1 اندکی انتخابی است.

۲- برگشت پذیر و کوتاه اثر: فنتولامین جزء این گروه است.

● **انتخابی برای α1:** پرازووسین، بلوك کننده برگشت پذیر انتخابی α1 است. دوکسازوسین، ترازووسین و تامسولیسون داروهای مشابه هستند.

● **انتخابی برای α2:** یوهیمین و راولسین (Rauwolscine) بلوك کننده رقابتی انتخابی برای α2 هستند.

## اثرات

هیپرتانسیون شدیدی می‌شود. این موارد معمولاً به آلفا بلوكرهای به خوبی پاسخ می‌دهند.

● **هیپرتانسیون ریباند ناشی از قطع ناگهانی کلونیدین:** قطع ناگهانی کلونیدین ممکن است موجب هیپرتانسیون ریباند شود که این پدیده با فنتولامین قابل درمان است.

● **پدیده رینو:** گاهی پدیده رینو به درمان با آلفا بلوكرهای (فنوکسی بنزامین) پاسخ می‌دهد ولیکن اثربخشی آن مشخص نیست.

● **ناتوانی جنسی:** تزریق مستقیم فنتولامین یا یوهیمین در مردان با اختلال نعط استفاده می‌شود. ولی مهارکننده‌های فسفودی استراز برای این منظور بیشتر به کار برده می‌شود.

■ **بلوک کننده‌های انتخابی آلفا**

● **هیپرتانسیون:** پرازوسین، دوکسازوسین و ترازوسین در هیپرتانسیون به کار برده می‌شود.

● **هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات:** بلوک کننده‌های انتخابی Hesitency فوق و همچنین تامسولوسین و سیلوودوسین برای درمان ادراری و احتیاط ادرار در هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH)، تجویز می‌گردد.

■ **مثال** کدام داروی زیر برای کنترل فئوکروموموستیوم قبل از عمل جراحی مناسب است؟ (پرانتزی - شهریور ۱۳۹۳)

- (الف) فنوکسی بنزامین  
(ب) پرازوسین  
(ج) یوهیمین  
(د) کلونیدین

الف ب ج د

■ **مثال** بهترین درمان جهت احتیاط ادرار در بیمار ۵۲ ساله که از فشارخون بالا و هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات رنج می‌برد، کدام است؟ (پرانتزی میان دوره - آبان ۱۴۰۰)

- (الف) آتنولول  
(ب) پرازوسین  
(ج) تیمولول  
(د) آلوتولول

الف ب ج د



## عارض

■ **أفت وضعیتی فشارخون:** عارضه اصلی آلفا بلوكرهای، افت وضعیتی فشارخون است. نخستین دوز دارو باید به مقدار کم و دقیقاً قبل از خواب تجویز شود، زیرا ممکن است هیپوتانسیون ارتواستاتیک شدید ایجاد شود.

■ **تاكی کاردی رفلکسی:** عارضه اصلی آلفا بلوكرهای غیرانتخابی، تاكی کاردی رفلکسی است. تاكی کاردی با داروهای بلوک کننده انتخابی a1 کمتر ایجاد شده و خفیفتر است. در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر، ممکن است تاكی کاردی موجب آنژین شود.

■ **افرات وازودیلاتوری:** فنتولامین اثرات واژودیلاتوری، بدون دخالت رسپتور آلفا نیز دارد.

■ **عارض گوارشی:** تجویز خوراکی آلفا بلوكرهای، موجب تهوع و استفراغ می‌گردد.

## Guideline &amp; Book Review



■ **بلوک کننده‌های غیرانتخابی آلفا:** مهم ترین اثر آلفا بلوكرهای غیرانتخابی بر سیستم قلبی - عروقی بوده که عبارت است از: کاهش تون عضلات عروقی همراه با کاهش هردو فشار شریانی و وریدی

● **نکته آلفا بلوكرهای غیرانتخابی** به علت افت فشار متوسط شریانی موجب تاکی کاردی با واسطه بارورسپتورها می‌شوند.

■ **بلوک کننده‌های انتخابی آلفا:** از آنجایی که پروژاسین (و آنالوگ‌های آن) رسپتورهای a2 مرتبط با پایانه‌های عصبی سمپاتیک قلبی را بلوك نمی‌کنند، تاکی کاردی رفلکسی آنها هنگام افت فشارخون بسیار کمتر از بلوكرهای غیرانتخابی است. این داروها همچنین اثرات شل کننده‌گی بر روی عضلات صاف پروستات دارند.

■ **پدیده Epinephrine reversal:** تجویز اپی نفرین در کسی که تحت درمان با آلفا بلوكرهای غیرانتخابی است، موجب تحریک گیرنده‌های  $\beta_2$  می‌شود (زیرا گیرنده‌های آلفا قبلاً مسدود شده‌اند)، لذا به جای افزایش فشارخون، افت فشارخون رخ می‌دهد. به این پدیده Epinephrine reversal گفته می‌شود.

● **توجه** در صورت افت فشارخون متعاقب دریافت کلرپرومازین عضلانی یا کلوزاپین با دوز بالا، باید برای بالا بردن فشارخون از نوراپی نفرین یا متارامینول استفاده کرد، زیرا تجویز اپی نفرین در چنین بیماری (به علت پدیده Epinephrine reversal) سبب افت بیشتر فشارخون و بدتر شدن وضعیت می‌شود.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر می‌تواند اثر افزایش دهنده فشارخون اپی نفرین را معکوس کند؟ (PHD فارماکولوژی)

- (الف) پروپروانولول  
(ب) آنروپین  
(ج) فیل افربین  
(د) پرازوسین

الف ب ج د



## کاربردهای بالینی

■ **بلوک کننده‌های غیرانتخابی آلفا**

● **کنترل فئوکروموموستیوم قبل از جراحی:** مهم ترین کاربرد آلفا بلوكرهای غیرانتخابی، کنترل فئوکروموموستیوم قبل از جراحی است (مانع از هیپرتانسیون شدید قبل از استرس جراحی می‌شوند).

۱- فنوکسی بنزامین، در مرحله قبل از جراحی استفاده به کار برده می‌شود.  
۲- گاه در طی جراحی فئوکروموموستیوم از فنتولامین استفاده می‌شود.

● **تومورهای کارسینوئید:** فنوکسی بنزامین، به علت اثر بلوك کننده‌گی سرتوئین گاهی در تومورهای کارسینوئید به کار برده می‌شود.

● **ماستوسمیتوز:** فنوکسی بنزامین به علت اثر بلوك گیرنده H1 در ماستوسمیتوز تجویز می‌شود.

● **پیشگیری از آسیب بافتی در مناطق ایسکمیک:** تزریق موضعی نورابی نفرین که یک آلفا آگونیست قوی است، ممکن است موجب ایسکمی و نکروز بافتی شدید گردد. با تزریق فنتولامین در مناطق ایسکمیک، می‌توان از آسیب بافتی پیشگیری نمود.

● **هیپرتانسیون شدید ناشی از سوء مصرف مواد:** گاهی مصرف بیش از حد داروهایی مثل آمفتامین، کوکائین یا فنیل پروپانول آمین موجب

جدول ۱-۲. خواص بتابلوکرها

دارو	انتخابی بودن	فعالیت آگونیستی نسبی	اثربی خسی موضعی	حالات در چربی	نیمه عمر خونی
اسبوتولول	β1	دارد	دارد	اندک	۳-۴ ساعت
اتنولول	β1	دارد	دارد	اندک	۶-۹ ساعت
اسموولول	β1	دارد	دارد	اندک	۱۰ دقیقه ( فقط وریدی )
کارودیلول <sup>(۱)</sup>	هیچ کدام	دارد، فقط	دارد	متوسط	۷-۱۰ ساعت
لاتالول <sup>(۲)</sup>	هیچ کدام	دارد، فقط	دارد	اندک	۵ ساعت
متپرولول	β1	دارد	دارد	متوسط	۳-۴ ساعت
نادولول	هیچ کدام	دارد	دارد	اندک	۱۲-۲۴ ساعت
نبیولول <sup>(۲)</sup>	هیچ کدام	دارد	دارد	اندک	۱۱-۲۰ ساعت
پیندولول	هیچ کدام	دارد	دارد	متوسط	۳-۴ ساعت
پروپرالولول	هیچ کدام	دارد	دارد	زیاد	۳/۵-۶ ساعت
تیمولول	هیچ کدام	دارد	دارد	متوسط	۴-۵ ساعت

(۱) همچنین موجب بلوك رسپتور  $\alpha_1$  می شود.

(۲) موجب واژدیلاتاسیون از طریق آزادسازی اکسید نیتریک از اندوتلیوم عروقی می شود.

۴- نبیولول: نبیولول علاوه بر بلوك انتخابی وابسته به دوز  $\beta_1$ ، موجب واژدیلاتاسیون وابسته به اکسید نیتریک هم می شود.

●  **بتابلوکرهای غیرانتخابی: پروپرالولول، نادولول، تیمولول و بتاکسولول**  
مهارکننده های غیرانتخابی  $\beta$  هستند.

۱- پروپرالولول: در آنژین صدری، آریتمی ها (درمان و پیشگیری)، هیپرتابنسیون، تیروتوكسیکوز، ترمور، ترس از صحنه و میگرن به کاربرده می شود.

۲- تیمولول و بتاکسولول، اثربی خس کننده موضعی بر روی قرنیه ندارند؛ لذا در گلوكوم به کاربرده می شود.

۳- مکانیسم عمل نادولول مثل پروپرالولول بوده ولی مدت اثر طولانی تر (تا ۲۴ ساعت) و اثرات کمتری بر CNS دارد.

●  **بلوك کننده  $\alpha$  و  $\beta$ : لاتالول و کارودیلول** گیرنده های آلفا و بتا را بلوك می کنند. این داروها دارای دو ایزومر هستند که یکی بلوك کننده آلفا و دیگری بلوك کننده غیرانتخابی بتا است.

۱- لاتالول: لاتالول در درمان هیپرتابنسیون و اورژانس های فشارخون (وریدی) به کاربرده می شود.

۲- کارودیلول: کارودیلول موجب کاهش مورتالیتی در مبتلایان به CHF می شود.

!  **توجه** بتابلوکرهایی که نام آنها با حروف انگلیسی (a) تا (m) آغاز می شود (بجز حرف [c])، انتخابی برای  $\beta_1$  هستند.

■  **فعالیت آگونیست نسبی**: فعالیت آگونیستی نسبی (فعالیت سمپاتومیمتیک ذاتی) در درمان آسم مفید بوده زیرا این داروها مثل پیندولول و اسپوتولول، کمتر موجب برونوکواسپاسیم می شوند.

!  **نکته** پیندولول از تمام داروهای این گروه در آسم Safe تراست.

!  **توجه** آنتاگونیست های کامل مثل پروپرالولول موجب برونوکواسپاسیم می شوند.

■  **اثربی خس کننده موضعی**: این اثر (فعالیت تثیت کننده غشایی) از معایب بتا بلوكرهای در چشم بوده زیرا فلکس های محافظت کننده را کم کرده و ریسک زخم قرنیه را فرازیش می دهند. تیمولول و بتاکسولول اثربی خس کننده موضعی بر روی قرنیه ندارند، لذا در گلوكوم به کاربرده می شوند.

■  **مثال افت فشارخون وضعیتی (آرتواستاتیک)** از عوارض شایع کدامیک از داروهای زیر است؟  
(پرانتزی میان دوره - دی ۹۷)

- (الف) کارودیلول  
(ب) پرازوسین  
(ج) آتنولول  
(د) پروپرالولول

(الف) ب ج د

■  **مثال کدامیک از داروهای آلفابلاکر زیر تاکی کاردنی فلکسی بیشتری (PHD فارماکولوژی)**  
ایجاد می کند؟

- (الف) فنتولامین  
(ب) ترازوسین  
(ج) دوکسازین  
(د) تامسولوسین

(الف) ب ج د

## بنا بلوكرهای

### طبقه بندی

این داروها بر اساس اختصاصی بودن برای  $\beta_1$ ، اثر آگونیستی نسبی، اثر بی خسی موضعی و میزان حلالیت در چربی، طبقه بندی می شوند.

### انتخابی برای رسپتورها

●  **انتخابی برای  $\beta_1$ : اسپوتولول، آتنولول، اسموولول و متپرولول** برای انتخابی هستند. انتخابی بودن برای رسپتور  $\beta_1$ ، در درمان آسم مهم است، زیرا عملکرد رسپتورهای  $\beta_2$  در پیشگیری از برونوکواسپاسیم در آسم اهمیت دارد.

۱- آتنولول: در هیپرتابنسیون، آنژین و آریتمی به کاربرده می شود.

۲- اسموولول: داروی تزریقی وریدی برای آریتمی های حول و حوش عمل، طوفان تیروئیدی و اورژانس های هیپرتابنسیون است.

۳- متپرولول: به صورت خوراکی تجویز شده و موجب کاهش مرگ و میر در CHF می شود.  
[www.kaci.ir](http://www.kaci.ir)

جدول ۲-۲. داروهایی که برای درمان گلوكوم استفاده می‌گردند (۱۰۰٪ امتحانی)		
نحوه مصرف	مکانیسم	گروه داروها
ترشح زلایله از اپی‌تالیوم	بنابلوکرها	تیمولول، سایر داروها
مزگانی را کاهش می‌دهند.		
خروج زلایله را فرازیش می‌دهند.	پروستاگلاندین‌ها	لاتانابروست، سایر داروها
انقباض عضله مزگانی، بازکردن Trabecular meshwork	کولینومیتیک	پیلوکارپین، فیزوستیگمین
افرازیش خروج زلایله		
افرازیش خروج زلایله از راه وریدهای Uveoscleral	آگونیست‌های $\alpha_1$	غیرانتخابی: اپی‌نفرین
ترشح زلایله را کم می‌کنند	آگونیست‌های انتخابی $\alpha_2$	آپرالکلوندین، برموندین
کاهش ترشح زلایله به علت خوراکی (استازولامید)	مهارکننده‌های کربنیک آپیدراز	استازولامید، دورزولامید
فقطان $HCO_3$		وموضعی (دورزولامید)
وریدی (جهت گلوكوم حاد زاویه بسته)	داروهای اسموتیک	مانیتول
خروج آب از چشم		

توضیح: با توجه به جدول ۲-۲

(الف) (ب) (ج) (د)

- (ب) آتروپین  
(د) پیلوکارپین  
(الف) فیزوستیگمین  
(ج) تیمولول

نحوه مصرف: با توجه به جدول ۲-۲

(الف) (ب) (ج) (د)

نحوه مصرف: با توجه به جدول ۲-۲



## عوارض جانبی بتا بلوکرها

عوارض قلبی - عروقی: برادی کاردی، بلوک دهلیزی - بطی، نارسایی قلبی از عوارض قلبی بتا بلوکرها هستند.

عوارض تنفسی: بتا بلوکرها در بیماران مبتلا به آسم ممکن است منجر به حمله شدید آسم شوند. اگرچه در برخی از بیماران مبتلا به COPD، استفاده با احتیاط از بتا بلوکرها انتخابی  $\beta_1$  ممکن است مفید باشد.

## عوارض آندوکرین

ماسکه کردن علائم هیپوگلیسمی: علائم هیپوگلیسمی ناشی از Overdose انسولین (تاکی کاردی، ترمور و اضطراب) ممکن است به واسطه بتا بلوکرها مخفی شوند و آزادسازی گلوكز از کبد و تجمع پاتسیم در عضلات اسکلتی مختلط شود.

کاهش ترشح انسولین: در مطالعات تحقیقاتی، بتا بلوکرها سبب کاهش ترشح انسولین شده‌اند ولیکن به نظر نمی‌رسد که از نظر بالینی مهم باشد.

عوارض CNS: خواب آلودگی، خستگی و اختلالات خواب از عوارض بتا بلوکرها هستند. بتا بلوکرها ای که کمتر در چربی محلول هستند (مانند آتنولول و نادولول) عوارض CNS کمتری دارند.

مثال کدامیک از داروهای زیر علاوه بر مهار گیرنده‌های بتا آدرنرژیک، گیرنده آلفا را نیز مهار می‌کند؟

- (پرانترنی شهرپور ۹۵ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])  
(الف) کارودیلول  
(ب) متیپرولول  
(د) پروپرانولول  
(ج) دوبوتامین

(الف) (ب) (ج) (د)

مثال کدامیک از بتا بلوکرها زیر خاصیت سمپاتومیتیک ذاتی دارند؟

- (پرانترنی اسفند ۹۳ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])  
(الف) پیندولول  
(ب) آتنولول  
(د) تیمولول  
(ج) نادولول

(الف) (ب) (ج) (د)

## فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل

## فارماکوکینتیک

اسموولول: اسموولول یک بتا بلوکر کوتاه‌اثر بود که فقط به صورت تزریقی به کار برد می‌شد.

نادولول: نادولول طولانی اثر ترین بتا بلوکر است.

نفوپدیزیری در CNS: اسبوتوولول، آتنولول و نادولول قابلیت حل در چربی کمتری دارند، لذا به میزان کمتری وارد CNS می‌گردند.

مکانیسم عمل: تمام بتا بلوکرها، آنتاگونیست‌های رقبای فارماکولوژیک هستند.

نکته متیپرولول و بتاکسولول اثرات آگونیستی معکوس دارند.

## کاربردهای بالینی

کاربردهای بالینی بتا بلوکرها بسیار گسترده هستند.

گلوكوم: داروهایی که برای درمان گلوكوم به کار برد می‌شوند، در جدول ۲-۲ آورده شده‌اند.

بیماری‌های قلبی - عروقی: بتا بلوکرها در هیپرتانسیون، آنژین و آریتمی‌ها به کار برد می‌شوند.

نارسایی احتقانی مزمن قلب: یک کاربرد مهم بتا بلوکرها، درمان نارسایی احتقانی مزمن قلب (نه حاد) است. بتا بلوکرها عوارض و مرگ و میر را در این بیماران کاهش می‌دهند.

توجه لاتالول، کارودیلول و متیپرولول در نارسایی احتقانی مزمن قلب مفید هستند.

COPD: بتا بلوکرها اثرات مفیدی را درمان COPD نشان داده‌اند.

فتوکروموسیتوم: گاهی بلوک کننده‌های توأم آلفا و بتا (مثل لاتالول) در درمان فتوکروموسیتوم به کار برد می‌شوند به ویژه اگر تومور همزمان مقادیر زیادی اپی‌نفرین یا نوراپی‌نفرین تولید کند.

همانزیوم: کاهش سایز همانزیوم با استفاده از پروپرانولول دیده شده است.

مثال در بیمار مبتلا به گلوكوم با زاویه باز کدامیک از داروهای زیر از طریق کاهش ترشح مایع زلایله اثر می‌کند؟

گروه	مکانیسم	اندیکاسیون‌های بالینی	عوارض، تداخلات
<b>۱) بلوکرهای غیرانتخابی</b>			
• فنولامین	آناتاگونیست رقابتی فارماکولوژیک Overdose آگونیست‌های هیپوتانسیون از تواستاتیک، تاکی‌کاردی رفلکسی رسپتورهای α	هیپوتانسیون، کارسینوئید، ماستوسمیتوز، فنوم رینود	اتصال برگشت‌ناپذیر (کوالان) به فنولامین، کارسینوئید، ماستوسمیتوز، فنوم رینود
<b>۱.1) بلوکرهای انتخابی</b>			
• پرازوسین	آناتاگونیست رقابتی رسپتورهای α <sub>1</sub> هیپرتانسیون، هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) تاکی‌کاردی رفلکسی خفیف	دوکسازوسین، ترازوسین: مثل پرازوسین، مدت اثر طولانی تر (۲۴ ساعت) تامسولوسین، سیلودوسین: مثل پرازوسین، تنها برای درمان BPH تائید شده‌اند (ممکن است برای BPH به طور نسبی اختصاصی باشند).	
<b>۱.2) بلوکرهای انتخابی</b>			
• یوهیمین	آناتاگونیست رقابتی رسپتورهای α <sub>2</sub> استفاده جهت اختلال نعوظ منسوخ گردیده است؛ تاکی‌کاردی، ناراحتی گوارشی استفاده تحقیقاتی دارد		
<b>۲) بلوکرهای غیرانتخابی</b>			
• پروپرانولول	بلوک‌کننده رقابتی رسپتورهای β <sub>1</sub> ، آریتمی‌ها (درمان و پیش‌گیری)، بلوک نمودن بیش از حد رسپتورهای β <sub>2</sub> ، برونوکواسپاسم (ممکن اثربی حس‌کننده‌گی موضعی هیپرتانسیون، تیروتوکسیکوز، ترمور، ترس از صحبته، است در مبتلایان به آسم کشنده باشد)، بلوک دهلیزی - بطنی، میگرن	تیمولول و بتاکسولول: فاقد اثربی حس‌کننده‌گی موضعی، در گلوكوم به کار برد می‌شوند. پیندولول: اثر آگونیست نسبی داشته و در آسم Safe تراست. نادولول: مثل پروپرانولول بوده لیکن مدت اثر طولانی تر (۲۴ ساعت) داشته و اثر کمتری بر روی CNS	
<b>۲.1) بلوک‌انتخابی</b>			
• آتنولول	بلوک‌کننده رقابتی رسپتورهای β <sub>1</sub> هیپرتانسیون، آریتمی، آریتمی اسمولول: داروی تزریقی وریدی برای آریتمی‌های حول و حوش عمل و طوفان تیرؤئیدی، اورژانس‌های هیپرتانسیون متپروپرانولول: مثل آتنولول، خوراکی، کاهش مرگ و میر در CHF: احتمالاً یک آگونیست معکوس نبیوولول: بلوک‌کننده انتخابی β <sub>1</sub> با اثراضافه ترازو دیلاتاسیون وابسته به اکسید نیتریک، خوراکی		
<b>۲.2) بلوک‌انتخابی</b>			
• بوتوكسامین	بلوک‌کننده رقابتی رسپتورهای β <sub>2</sub> کاربرد بالینی ندارد؛ فقط کاربرد تحقیقاتی دارد برونوکواسپاسم		
<b>۳) بلوکر</b>			
• لابتالول	به رسپتورهای α و β متصل و آنها را هیپرتانسیون، اورژانس‌های هیپرتانسیون (وریدی) می‌کند.	مثلاً آتنولول	
<b>کارودیلول: موجب کاهش مورتالیتی در مبتلایان به نارسایی احتقانی قلب می‌شود.</b>			

(پرانتزی شهریور ۹۱ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

- (ب) هیوسین
- (د) ایمی‌پرامین

الف) ب ج د

**مثال** عبور کدام بتا بلکر به CNS کمتر است و به این دلیل، عوارض مغزی

- (پرانتزی - شهریور ۱۴۰۱)
- (ب) آتنولول
  - (ج) پروپرانولول

الف) ب ج د

**اختلال عملکرد جنسی:** اختلال عملکرد جنسی در اکثر بتا بلکرها گزارش شده است.

**مثال** در درمان بیمار مبتلا به نارسایی مزمون قلبی، که مبتلا به آسم نیز می‌باشد، مصرف کدامیک از داروهای زیر ممکن است موجب تشدید حملات آسم شود؟

- (الف) ایزوپرترنول
- (ج) فنیل افرین

الف) ب ج د

**مثال** جوان ۳۲ ساله‌ای به علت دیابت نوع یک تحت درمان با انسولین است. با توجه به موارد فوق مصرف کدام از داروهای زیر می‌تواند موجب مخفی شدن (Mask) علائم هیپوگلیسمی ناشی از تزریق مقادیر زیاد انسولین در

- ۷- بتا بلوكرهای غیرانتخابی عبارتند از: پروپرانولول، نادولول، تیمولول و بتاکسولول
- ۸- لابتولول و کارودیلول هم آلفا و هم بتا بلوكر هستند.
- ۹- پیندولول و اسپوتولول فعالیت آگونیست نسبی (فعالیت سمپاتومیمتیک) داشته که در آسم مفید است.
- ۱۰- پیندولول، بی خطرترین بتا بلوكر برای مبتلایان به آسم است.
- ۱۱- تیمولول و بتاکسولول اثر بی حس کننده موضعی بر روی قرنیه ندارند، لذا در گلوكوم به کار برده می شوند.
- ۱۲- اسمولول یک بتا بلوكر کوتاه اثر بوده که فقط به صورت تزریقی به کار برده می شود.
- ۱۳- اسپوتولول، آتنولول و نادولول قابلیت حل در چربی کمتری دارند، لذا به میزان کمتری وارد CNS می شوند.
- ۱۴- لابتولول، کارودیلول و متیپرولول در نارسایی احتقانی مزمن قلب مفید بوده و عوارض مرگ و میررا کاهش می دهند.
- ۱۵- عوارض اصلی بتا بلوكرهای عبارتند از:
- برادی کاردی، بلوك دهیلیزی - بطئی و نارسایی قلب
  - تشدید حملات آسم
  - ماسکه کردن علائم هیپوگلیسمی
  - کاهش ترشح انسولین
  - اختلال عملکرد جنسی
  - خواب آلو دگی، خستگی و اختلالات خواب (این عوارض در آتنولول و نادولول کمتر دیده می شود).



## یادم باشد که

### GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- فنوكسی بنزامین یک آلفا بلوك غیرقابل برگشت و طولانی اثر بوده که در موارد زیر به کار برده می شود:
- (الف) کنترل قبل از جراحی فتوکرومومیتوم (مهم ترین اندیکاسیون)
- (ب) تومور کارسینوئید
- (ج) ماستوپسیتوز
- ۲- تجویز اپی فرین در افرادی که تحت درمان با آلفا بلوكها هستند به جای افزایش فشارخون موجب کاهش فشارخون می شود به این پدیده Epinephrine reversal گفته می شود.
- ۳- در درمان مبتلایان به BPH از پرازوسین که آلفا بلوك انتخابی است، استفاده می شود. پرازوسین همچنین در درمان هیپرتوانسیون نیز به کار برده می شود.
- ۴- از تامسولوسین در درمان Hesitency ادراری و احتباس ادرار در هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH) استفاده می شود.
- ۵- عوارض اصلی آلفا بلوكرهای عبارتند از:
- (الف) هیپرتوانسیون ارتواستاتیک
- (ب) تاکی کاردی رفلکسی (عارضه اصلی آلفا بلوكرهای غیرانتخابی)
- ۶- بتا بلوكرهای انتخابی برای  $\beta_1$  عبارتند از: اسپوتولول، آتنولول، سمولول و متیپرولول

# مشاوره مستفدهم با دکتر کامران احمدی

## (حضوری و تلفنی)

اگر برای امتحان دستیاری و پرانترنی آماده می شوید؛

اگر فارغ التحصیل خارج از کشور هستید و باید در امتحان پرانترنی شرکت کنید؛

برای مشاوره و تعیین وقت قیلی با ما تماس بگیرید

۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸

۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹

اگر استاذ هستید و می خواهید استریت شوید؛

اگر هر سوالی در مورد نحوه مطالعه، چگونگی برنامه ریزی و بیترین منابع دارید؛

اگر می خواهید برای ادامه تحصیل به خارج از کشور بروید (آمریکا، کانادا، انگلستان و استرالیا)؛

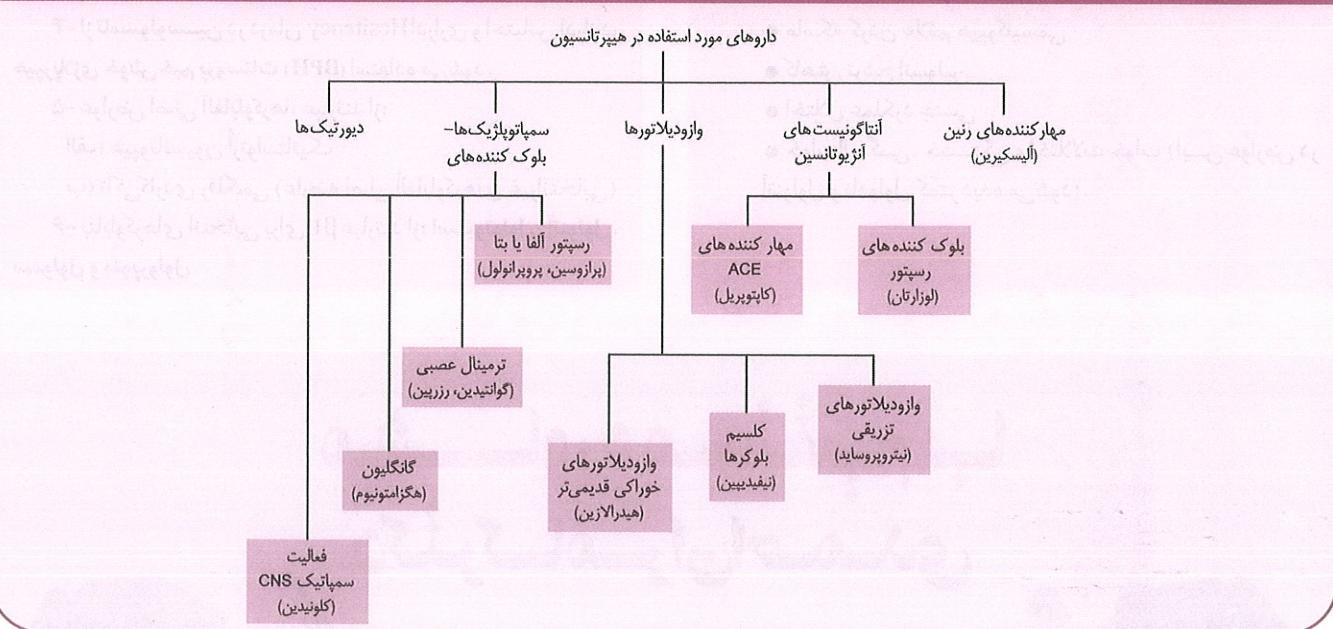


❖ درصد سؤالات فصل ۳ در ۲۰ سال اخیر: ۶/۶۷٪

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- مهارکننده‌های ACE و داروهای ARB، ۲- بتا بلوکرهای، ۳- متیل دوپا، ۴- آلفا بلوکرهای، ۵- واژودیلاتورهای، ۶- پاسخ‌های جیرانی داروهای ضدفسارخون، ۷- اورژانس‌های هیپرتانسیون

## Preview



■ **هیپرتانسیون ایدیوپاتیک یا اولیه:** اکثر موارد هیپرتانسیون، ایدیوپاتیک یا اولیه هستند.

■ **هیپرتانسیون گانویه:** کمتر از ۲۰٪ از موارد هیپرتانسیون، گانویه هستند، یعنی علت قابل شناسایی دارند. این موارد عبارتند از: فئوکروموسیتوم، کوارکتانسیون آنورت، بیماری رنوسکولر و تومورهای کورتکس آدرنال

■ **روش‌های درمانی:** روش‌های درمانی هیپرتانسیون ایدیوپاتیک، براساس کاهش حجم خون، کاهش تون سمپاتیک و تون عضلات صاف عروق و کاهش آنژیوتانسین هستند.

■ **پاسخ‌های جیرانی داروهای ضدفسارخون:** با تجویز داروهای ضدفسارخون، پاسخ‌های جیرانی به صورت رفلکس بارورسپتور و ترشح رنین دیده می‌شود (شکل ۳-۱).

## هیپرتانسیون

هیپرتانسیون یک ریسک فاکتور مهم برای حوادث قلبی - عروقی کشنده از جمله MI، نارسایی قلب و سکته مغزی است.

### تعاریف

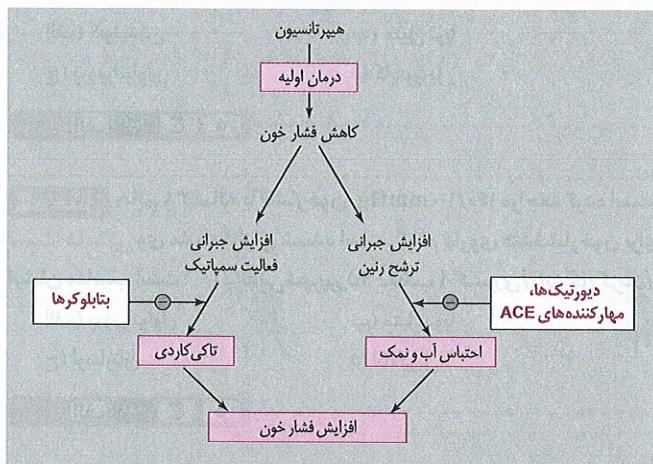
● **فسارخون افزایش یافته:** فشار سیستولیک بالاتر از ۱۲۰ و کمتر از ۱۳۰.

● **هیپرتانسیون I:**  $140/80 \leq BP \leq 140/89$

● **هیپرتانسیون II:**  $BP \geq 140/90$

■ **نکته** افزایش فشار سیستولیک به اندازه افزایش فشار دیاستولیک اهمیت دارد.

■ **نکته** هیپرتانسیون II و I در اکثر بیماران نیاز به درمان دارد.



شکل ۳-۱. پاسخ‌های جبرانی به داروهای ضدفسخارخون

### داروهای فلجه‌کننده سمپاتیک (سمپاتولپلزیک)

آلکالوئیدهای وراتروم (Veratrum)، گیرنده‌های فشار (بارورسپیتورها) را حساس کرده و موجب کاهش خروجی سمپاتیک و افزایش خروجی واگ می‌شوند.

### ترکیبات فعال در CNS

■ **انواع:** کلونیدین و متیل‌دوپا آگونیست انتخابی  $\alpha_2$  بوده که با فعال کردن  $\alpha_2$  در CNS، فعالیت سمپاتیک را کاهش می‌دهند.  
**فارماکوپتیک:** با تجویز خوارکی، این داروها به راحتی وارد CNS می‌شوند. متیل‌دوپا، پیش دارو بوده و پس از انتقال به مغز به متیل‌نوراپرین تبدیل می‌شود.  
**مکانیسم عمل:** متیل‌دوپا و کلونیدین، با کم کردن بروون‌ده قلبی و مقاومت عروقی، فشارخون را کم می‌کنند.

#### عوارض جانبی

- کلونیدین و به ویژه متیل‌دوپا، موجب خواب‌آلودگی می‌شوند.
  - متیل‌دوپا گاهاً موجب آنمی همولیتیک کومبیس مثبت می‌شود.
  - کاهی قطع ناگهانی کلونیدین سبب هیپرتانسیون برگشتی شدیدی می‌شود.
- نکته در برخی مطالعات اولیه، متیل‌دوپا اثرات حفاظتی در عملکرد کلیه داشته است.

■ **صرف در حاملگی:** متیل‌دوپا در حاملگی بی خطر بوده و گاهی داروی ارجح در حاملگی است.

■ **مثال** مرد ۵۵ ساله‌ای به علت هیپرتانسیون مزمن تحت درمان دارویی قرار دارد. وی در یک حادثه رانندگی دچار خونریزی داخلی شده و نیاز به انتقال خون دارد. با توجه به موارد فوق، مصرف قبلی کدام از داروهای زیر توسط بیمار موجب بروز اشکال در انتقال خون بیمار می‌گردد؟

(پرانتزی اسفند ۹۳ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

جدول ۱-۳. پاسخ‌های جبرانی به داروهای ضدفسخارخون

کلاس و دارو	پاسخ جبرانی
دیورتیک‌ها (تیازیدها، دیورتیک‌های لوپ)	حداقل
سمپاتولپلزیک‌ها	
• داروهای فعال مرکزی (کلونیدین، متیل‌دوپا) • داروهای بلوک‌کننده گانگلیون • بلوک‌کننده‌های اختصاصی رسپتور $\alpha_1$ • بتا‌بلوکرها	احتباس آب و نمک احتباس آب و نمک احتباس آب و نمک، تاکی‌کاردی خفیف احتباس آب و نمک حداقل
وازوبدیلاتورها	
• هیدرالازین • مینوکسیدیل • نفیدیپین و سایر کلسیم بلوکرها • نیترپروپراید • فنول‌وپام	احتباس آب و نمک، تاکی‌کاردی متوجه احتباس شدید آب و نمک احتباس خفیف آب و نمک احتباس آب و نمک احتباس آب و نمک، تاکی‌کاردی شدید احتباس آب و نمک
آناتagonیست‌های رنین آنزیوتانسین (مهارکننده‌های ARBs، ACE، آری‌سکرین)	آنتagonیست‌های رنین آنزیوتانسین (مهارکننده‌های ARBs، ACE، آری‌سکرین) حداقل

- بتا‌بلوکرها، تاکی‌کاردی جبرانی را کنترل می‌کند.
- دیورتیک‌ها و آنتagonیست‌های آنزیوتانسین (مهارکننده‌های ACE) احتباس آب و نمک جبرانی را کنترل می‌کنند (جدول ۱-۳).

- **مثال** کدامیک از داروهای ضدفسخارخون زیر پاسخ‌های جبرانی کمتری را به دنبال دارد؟ (پرانتزی اسفند ۹۶ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])
- متیوپرولول
  - پرازوسین
  - متیل‌دوپا
  - مینوکسیدیل
  - فناولوپام

الف ب ج د

### دیورتیک‌ها

■ **انواع:** دیورتیک‌هایی که در درمان هیپرتانسیون به کار می‌روند، عبارتند از:

- تیازیدها: کلرالتالیدون و هیدروکلروتیازید
- دیورتیک‌های قوس هنله: فورسماید
- مکانیسم عمل: این داروها، حجم خون را کم کرده و همچنین با اثر مستقیم بر روی عروق فشارخون را پائین می‌آورند.

- **کاربرد بالینی**
- تیازیدها: تیازیدها، در درمان فشارخون خفیف و متوسط به کار می‌روند.
  - دیورتیک‌های قوس هنله: دیورتیک‌های قوس هنله، در درمان فشارخون‌های شدید و اورژانسی به کار برده می‌شوند.

■ **پاسخ جبرانی:** پاسخ جبرانی به کاهش فشارخون به وسیله دیورتیک‌ها حداقل است.

- **عوارض جانبی**
- تیازیدها: هیپوکالمی، هیپرگلیسمی، هیپراوریسمی و هیپرلیپیدمی
  - دیورتیک‌های قوس هنله: هیپوکالمی، هیپوولمی و اوتوتوكسیسیته



## بلوک کننده های رسپتور آدرنرژیک

- **آلفابولوکرها انتخابی:** بلوک کننده های انتخابی  $\alpha_1$  داروهای ضد فشارخون متوسط اثر هستند.
- **آنواع:** پرازوسین، دوکسازوسین و ترازوسین
- **مکانیسم عمل:** این داروهای مقاومت عروقی و بازگشت وریدی را کم می کنند.
- **سایر کاربردها:** از این داروهای در درمان BPH هم استفاده می شود.
- **عوارض جانبی:** مهم ترین عارضه جانبی بلوک کننده های انتخابی  $\alpha_1$  هیپوتانسیون ارتوستاتیک است.
- **آلفابولوکرها غیر انتخابی:** بلوک کننده های غیر انتخابی  $\alpha$  مثل فنتولامین و فنوكسی بنزامین در درمان فشارخون به کار برده نمی شوند، چرا که موجب تاکی کاری شدید جبرانی می شوند.
- **بنابلوکرها:** بنابلوکرها در درمان هیپرتانسیون به صورت وسیعی به کار برده می شوند.
- **آنواع:** پروپرانولول، آنولول، متوبولول و کارودیول.
- ۱- آنولول و متوبولول: این داروهای برای  $\beta$  انتخابی بوده و عوارض جانبی کمتری دارند.
- ۲- لابتالول و کارودیول: این داروهای  $\alpha$  و  $\beta$  بلوکر هستند.
- ۳- پروپرانولول: پروپرانولول یک بتابلوکر غیر انتخابی است.
- ۴- نبیولول (Nebivolol): نبیولول یک بتابلوکر جدید بوده که با آزادسازی اکسید نیتریک اثر مستقیم واژودیلاتوری نیز دارد.
- **مکانیسم عمل:** بتابلوکرها در ابتدا بروند ده قلب را کم می کنند ولیکن در استفاده طولانی مدت موجب کاهش مقاومت عروقی (به دلیل کاهش آثیوتانسین) می شوند. بنابلوکرها ترشح رنین از کلیه را کاهش می دهند.
- **نکته:** استفاده طولانی مدت متوبولول، کارودیول و لابتالول در نارسایی مژمن قلب مفید است.
- **عوارض جانبی:** عوارض جانبی بتابلوکرها عبارتند از (شکل ۳-۲):

  - ۱- برونوکو اسپاسیم در آسم
  - ۲- سرکوب شدید قلب
  - ۳- اختلالات عملکرد جنسی
  - ۴- سدیشن (خواب آلودگی)
  - ۵- اختلالات خواب

- **مثال:** بهترین درمان جهت احتباس ادرار در بیمار ۵۲ ساله که از فشارخون بالا و هیپرپلازی خوش خیم پروستات و نجف می برد، چیست؟ (پرانتزی میان دوره - آبان ۱۴۰۰)

- الف) آنولول  
ب) پرازوسین  
ج) تیمولول  
د) آلوترول

**الف ب ج د**

- **مثال:** پروپرانولول چه اثری بر ترشح رنین در کلیه ها دارد؟ (پرانتزی اسفند ۹۷ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])
- الف) افزایش شدید  
ب) کمی افزایش  
ج) کاهش  
د) بدون اثر

**الف ب ج د**

- الف) کلورنیدین  
ب) متیل دوپا  
ج) پروپرانولول  
د) کاپتوپریل

**الف ب ج د**

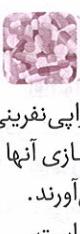
- **مثال:** خانم ۳۸ ساله با فشارخون  $160/100 \text{ mmHg}$  مراجعه کرده است. تست حاملگی وی مثبت گذاش شده است. کدام داروی ضد فشارخون برای ایشان مناسب است؟ (پرانتزی شهریور ۹۵ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه کرمان])
- الف) پروپرانولول  
ب) متیل دوپا  
ج) لوسراتان  
د) انالاپریل

**الف ب ج د**



## داروهای بلوک کننده گانگلیون

- **آنواع:** هگزامتونیوم و تری متافان، بلوک کننده های قوی گانگلیون در پائین آوردن فشارخون هستند.
- **مکانیسم عمل:** بلوک کننده های نیکوتینی در گانگلیون اثر می کنند.
- **کاربرد بالینی:** این داروهای (مثل تری متافان) بسیار مؤثر بوده ولی به دلیل عوارض جانبی شدید، به کار نمی روند.
- **پاسخ جبرانی:** پاسخ جبرانی اصلی آنها، احتباس آب و نمک است.
- **عوارض جانبی:** عوارض داروهای بلوک کننده گانگلیون، عبارتند از:
- **مهار سیستم پاراسیمپاتیک:** تاری دید، بیوست، احتباس ادرار و اختلال عملکرد جنسی
- **مهار سیستم سمپاتیک:** اختلال عملکرد جنسی و هیپوتانسیون ارتوستاتیک



## بلوک کننده های ترمینال عصبی سمپاتیک پس گانگلیونی

- **مکانیسم عمل:** داروهایی که ترمینال های عصبی ذخایر نوراپی نفرینی را تخلیه می کنند (مثل رزپین) و یا ذخایر را تخلیه کرده ولی رهاسازی آنها را بلوک می نمایند (مثل گواناتیدین و گوانادرل)، فشارخون را پائین می آورند.
- **پاسخ جبرانی:** پاسخ جبرانی اصلی آنها، احتباس آب و نمک است.
- **کاربرد بالینی:** مصرف این داروهای برای فشارخون منسخ شده است.



## مهار کننده های MAO

- **مکانیسم عمل:** با ایجاد ترانس میتیک کاذب (اکتوپامین) در ترمینال نورونی بعد گانگلیونی سمپاتیک موجب کاهش فشارخون می شوند.
- **تداخل دارویی:** مصرف مهار کننده های MAO در همراهی با مقادیر بالای سمپاتومیتیک های غیر مستقیم (مثل تیرامین در مواد غذایی تخمیر شده) موجب آزادسازی مقادیر زیادی نوراپی نفرین و کریز هیپرتانسیون می شود.
- **کاربرد بالینی:** به علت خطر بروز هیپرتانسیون شدید در مصرف همزمان مهار کننده های MAO و مواد غذایی تخمیر شده، از این داروهای درمان هیپرتانسیون استفاده نمی شود ولی همچنان در درمان افسردگی شدید به کار برده می شوند.

## جدول ۳-۲. مکانیسم عمل واژودیلاتورها

مثال	مکانیسم اثر
دی‌هیدروپیریدین‌ها: عروق < قلب و راپامیل، دیلیتازم: قلب < عروق	بلوک کانال‌های کلسیمی نوع L
نیتروپروپرولاید	ترشح اکسید نیتریک از دارو
هیپرپلاریزاسیون عضلات صاف عروق از مینوکسیدیل، دیازوکساید	ترشح اکسید نیتریک از آندوتلیوم عروق هیدرالازین
فعال‌سازی رسپتورهای D1 دوپامین	طریق باز کردن کانال‌های پتاسیمی فنول‌دی‌پام

۲- هیرسوتیسم

۳- احتباس آب و نمک

● **سایر کاربردها:** چون مینوکسیدیل موجب هیرسوتیسم می‌شود از آن به شکل فرآورده موضعی در درمان دیزش مو (طاسی سر) استفاده می‌شود.

## ■ مثال مکانیسم اثر کدام داروی ضدفسخارخون زیرا طریق آزادسازی NO

- (پارانزی-شهریور ۹۹)
- از آندوتلیوم عروق است؟
- الف) مینوکسیدیل  
ب) دیلیتازم  
ج) هیدرالازین  
د) نیتروپروپرولاید

الف ب ج د



## کلسیم بلوکرها

■ **مکانیسم عمل:** کلسیم بلوکرها با مهار کانال‌های کلسیمی نوع L، موجب کاهش ورود کلسیم به عضلات صاف عروق می‌شوند. کلسیم بلوکرها، واژودیلاتور هستند.

■ **کاربرد بالینی:** این داروهای از راه خوارکی مؤثر بوده و در درمان طولانی مدت هیپرتانسیون با هر شدتی، مفید هستند. کلسیم بلوکرها، پاسخ جبرانی کمتری دارند.

■ **نکته** کلسیم بلوکرها به علت اینکه به خوبی تحمل شده و پاسخ‌های جبرانی کمتری دارند به هیدرالازین و مینوکسیدیل ترجیح داده می‌شوند.

■ **کلسیم بلوکرها دی‌هیدروپیریدینی:** کلسیم بلوکرها دی‌هیدروپیریدینی عبارتند از: نیفیدیپین (سرده این گروه)، آملودیپین، فلودیپین و ایزرا دیپین

## ■ عوارض جانبی

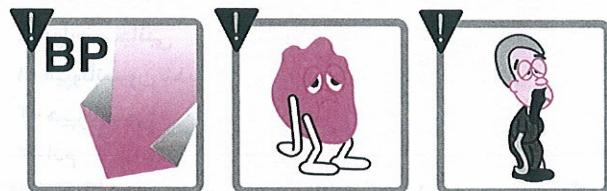
- ۱- بیوست
- ۲- افزایش ریسک MI در نیفیدیپین
- ۳- راپامیل و دیلیتازم موجب کاهش بروند قلبی می‌شوند.

■ **نکته‌ای بسیار مهم** یک عارضه جانبی مهم در تمام کلسیم بلوکرها، بیوست است (شکل ۳-۳).

## ■ مثال داروی راپامیل به طور عمدۀ مسدودکننده کدام کانال کلسیمی است؟

- الف) L  
ب) T  
ج) N  
د) R

الف ب ج د



شکل ۳-۲. عوارض جانبی بتا بلوکرها

## واژودیلاتورها

■ **مکانیسم عمل:** واژودیلاتورها، از ۴ طریق عمل می‌کنند: (جدول ۳-۲)

- ۱- ترشح اکسید نیتریک  
۲- بازکردن کانال‌های پتاسیم (موجب هیپرپلاریزاسیون می‌شود)  
۳- بلوک کانال‌های کلسیمی  
۴- فعال کردن رسپتورهای دوپامینی D1

## هیدرالازین و مینوکسیدیل

اثر این داروهای روحی آرتیویول‌ها بیش از وریدها است. این داروهای از راه خوارکی فعال بوده و در درمان درازمدت، مؤثر هستند.

■ **هیدرالازین:** به علت توکسیسیتی هیدرالازین به ندرت در دوزهای بالا استفاده می‌شود.

■ **مکانیسم عمل:** هیدرالازین، موجب آزادسازی اکسید نیتریک از آندوتلیوم عروق می‌شود.

## ■ عوارض جانبی

- ۱- تاکی‌کاردی و احتباس آب و نمک: هیدرالازین با تحریک باروروسپتورها موجب تاکی‌کاردی و احتباس آب و نمک می‌شود؛ به همین دلیل همراه با بتا بلوکرها و دیورتیک‌ها تجویز می‌گردد.

۲- لوپوس دارویی: لوپوس دارویی ناشی از هیدرالازین با قطع دارو بروتراف می‌شود. لوپوس دارویی در دوزهای کمتر از ۲۰۰ mg در روز شیوع کمتری دارد.

■ **مینوکسیدیل:** مینوکسیدیل بسیار مؤثر بوده و در هیپرتانسیون شدید به کار می‌رود.

■ **مکانیسم عمل:** مینوکسیدیل پیش دارو است. متابولیت آن، سولفات مینوکسیدیل نام دارد و کانال پتاسیمی را باز کرده و درنتیجه، عضلات صاف عروقی را شل می‌کند.

## ■ عوارض جانبی

- ۱- تاکی‌کاردی شدید

## ● عوارض جانبی

- ۱- هیپوتانسیون شدید
- ۲- هیپرگلیسمی
- ۳- ادم

● **نیتروپرساید** به صورت انفوزیون مداوم وریدی تجویز گردیده در حالی که دیازوکساید به صورت بولوس (یک جا) وریدی تجویز می‌شود.

■ **فولودوپام (Fenoldopam)**: این دارو از طریق انفوزیون وریدی تجویز می‌شود. مدت اثر آن کوتاه (حدوداً ۱۰ دقیقه) بوده و در اورژانس‌های فشارخون به کار برده می‌شود.

● **مکانیسم عمل**: این دارو با فعال نمودن رسپتور دوپامینی D1 آرتیول‌ها را سریعاً و به میزان قابل ملاحظه‌ای متسع می‌کند.

● **عوارض جانبی**: مهمترین عارضه جانبی فولودوپام، هیپوتانسیون شدید است.

■ **مثال** کدامیک از داروهای گشادکننده عروق زیر، کوتاه اثر بوده و از طریق آزادسازی اکسید نیتریک عمل می‌کند؟ (پرانتزی شهریور ۹۶ - دانشگاه آزاد اسلامی)

- (ب) مینوکسیدیل  
(الف) نیتروپرساید  
(ج) پرازوسین  
(د) دیلتیازم

الف ب ج د

■ **مثال** کدام دارو از طریق باز کردن کانال پناسیم سلول عضله صاف عروق، اثر واژودیلاتوری خود را اعمال می‌کند؟ (پرانتزی - اسفند ۱۴۷)

- (الف) نیتروپرساید سدیم  
(ب) دیازوکساید  
(ج) ورپامیل  
(د) هیدرالزین

الف ب ج د

■ **مثال** فولودوپام با کدام مکانیسم موجب فشارخون در اورژانس‌های هیپوتانسیون می‌شود؟ (پرانتزی شهریور ۹۵ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

- (الف) مهار رسپتور  $\alpha$  آدرنرژیک در عروق  
(ب) تحریک رسپتور  $\alpha$  آدرنرژیک در مغز  
(ج) تحریک رسپتور دوپامینی D1 در عروق  
(د) مهار رسپتور  $\beta$  آدرنرژیک در قلب

الف ب ج د

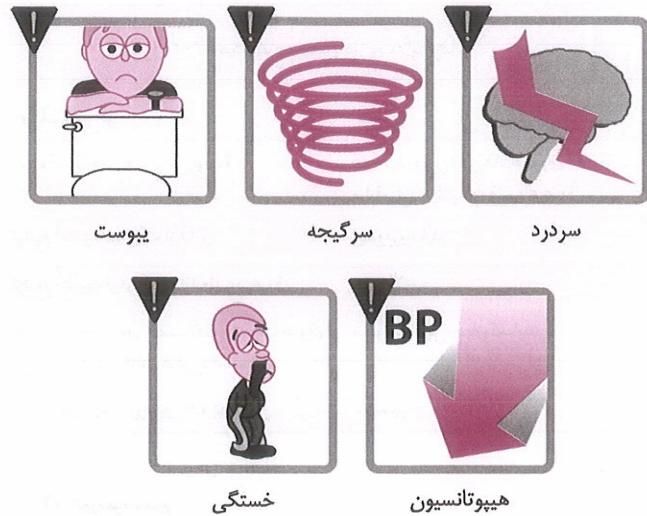
## آناتاگونیست‌های آنژیوتانسین و بلوک‌کننده‌های رنین

دو گروه اصلی این داروها عبارتند از: مهارکننده‌های ACE و بلوک‌کننده‌های رسپتور آنژیوتانسین II

## مهارکننده‌های ACE

## انواع

- ۱- مهمترین داروی این گروه کاپتوپریل است.
- ۲- انانالپریل، بنزابریل و لیزینوپریل شبیه به کاپتوپریل بوده ولی نیمه عمر طولانی تری دارند.



شکل ۳-۳. عوارض جانبی کلسمیم بلوکرها

■ **مثال** بیمار ۷۵ ساله‌ای با آنژین صدری به **هیپوتانسیون** مبتلا است. این بیمار تحت درمان با یک داروی ضدفسارخون است، ۲ روز پس از شروع درمان، بیمار دچار انفارکتوس **میوکارد** می‌شود، کدام داروی زیر می‌تواند این عارضه را ایجاد کند؟

- (الف) نیفیدپین  
(ب) متیوپرولو  
(ج) انانالپریل  
(د) هیدروکلوروتیازید

الف ب ج د

## نیتروپرساید، دیازوکساید و فولودوپام

این داروها واژودیلاتورهای تزریقی بوده و در اورژانس‌های هیپوتانسیون به کار برده می‌شوند.

■ **نیتروپرساید**: نیتروپرساید به صورت انفوزیون مداوم وریدی تجویز می‌شود. نیتروپرساید کوتاه اثر (در حد چند دقیقه) و حساس به نور است.

● **مکانیسم عمل**: نیتروپرساید موجب ترشح اکسید نیتریک (از خود دارو) می‌شود. اکسید نیتریک، گوآیلیل سیکلاز را تحریک کرده و موجب افزایش غلظت cGMP و شل شدن عضلات صاف عروق می‌شود.

## ● عوارض جانبی

- ۱- هیپوتانسیون شدید
- ۲- تاکیکاردی
- ۳- احتباس آب و نمک
- ۴- مسمومیت سیانید یا تیوسیانات

■ **دیازوکساید**: دیازوکساید به صورت بولوس تزریق شده و مدت اثری در حد چند ساعت دارد.

● **مکانیسم عمل**: دیازوکساید، کانال‌های پناسیمی را باز کرده و سلول‌های عضله صاف را هیپرپلریزه و شل می‌نماید.

■ **سایر کاربردها**: دیازوکساید، ترشح انسولین را کم می‌کند، لذا در درمان هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای ترشح‌کننده انسولین (انسولینوما) به کار می‌رود.

**مثال** کدامیک از داروهای زیر غلظت برادیکینین را افزایش می‌دهد؟  
(پرانتزی اصفهان ۹۳ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

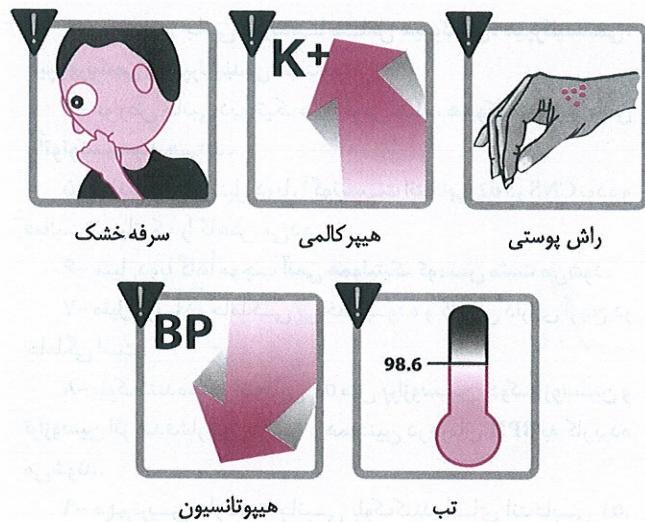
- الف) لوزارتان  
ب) ورایامیل  
ج) پروپرانولول  
د) کاپتوپریل

**الف ب ج د**

**مثال** سرفه‌های خشک عارضه جانبی کدامیک از داروهای ضدفسخارخون زیراست؟ (پرانتزی شهریور ۹۵ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) آتنولول  
ب) کاپتوپریل  
ج) دیلیتیازم  
د) ترباترن H

**الف ب ج د**



شکل ۳-۳. عوارض جانبی مهارکننده‌های ACE

**أنواع**: لوزارتان، والسارتان، ایربازرتان و کاندزارتان

**mekanisim عمل**: این داروها رسپیتور آنژیوتانسین II را در محل رسپیتور AT1 مهار می‌کنند. اثر این داروها در کاهش فشارخون مشابه مهارکننده‌های ACE بوده ولی مزیت آنها این است که بسیار کمتر موجب سرفه می‌شوند.

**عوارض جانبی**: بلوک کننده‌های رسپیتور آنژیوتانسین II موجب هیپرکالمی می‌شوند.

**صرف در حاملگی**: این داروها نیز به علت اثر بر روی کلیه جنبین در دوران حاملگی کنتراندیکه هستند.

**مثال** کدامیک از داروهای ضدفسخارخون زیر یک آناتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین II است؟ (پرانتزی شهریور ۹۳ - دانشگاه آزاد اسلامی)

- الف) لوزارتان  
ب) متیل دوپا  
ج) آتنولول  
د) اناناپریل

**الف ب ج د**

### مهارکننده‌های فعالیت رنین

**أنواع**: آلیسکیرین تنها داروی این گروه است.

**mekanisim عمل**: آلیسکیرین با مهار عملکرد رنین موجب کاهش تولید آنژیوتانسین I و II می‌شود.

**عوارض جانبی**

- ۱- عوارض اصلی آلیسکیرین سردد و اسهال هستند.
- ۲- آنژیوادم و اختلالات کلیوی
- ۳- هیپرکالمی

**صرف در حاملگی**: مصرف آلیسکیرین در حاملگی ممنوع است. **یادآوری** آناتاگونیست‌های آنژیوتانسین و مهارکننده‌های رنین با کاهش سطح آلدوسترون، می‌توانند موجب هیپرکالمی شوند (بسیار مهم).

**مثال** مکانیسم اثر کدام داروی زیر مهار رنین و کاهش تولید آنژیوتانسین یک است؟ (پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- الف) آلیسکیرین  
ب) متیل دوپا  
ج) والسارتان  
د) اناناپریل

**الف ب ج د**

**mekanisim عمل**: این داروها آنژیومبدل آنژیوتانسین (ACE) را سرکوب می‌کنند. لذا آنژیوتانسین II و آلدوسترون را کاهش داده و برادیکینین (پک و ازو دیلاتور آندوزن) را افزایش می‌دهند.

**کاربردها**

۱- مهارکننده‌های ACE در نارسایی قلب، دیابت و هیپرتانسیون مفید هستند (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- مهارکننده‌های ACE در نارسایی مزمن قلب و نفروپاتی دیابتی نقش محافظتی دارد.

**عوارض جانبی**: مهارکننده‌های ACE هنگامی که در دروزهای معمول استفاده شوند، عوارض جانبی کمی دارند (بجز در حاملگی). عوارض جانبی این داروها عبارتند از (شکل ۳-۴):

۱- سرفه (۳۰٪)

۲- هیپرکالمی

۳- آسیب کلیوی در جنین

۴- آسیب کلیوی در افراد مبتلا به بیماری عروقی کلیوی

**صرف در حاملگی**: مصرف مهارکننده‌های ACE در حاملگی، کنتراندیکی مطلقاً دارد.

**مثال** کدامیک از موارد زیر اثرات کاپتوپریل است؟ (PHD فارماکولوژی)

- الف) کاهش آلدوسترون خون  
ب) افزایش برادیکینین  
ج) کاهش آنژیوتانسین II خون  
د) تمام موارد فوق

**الف ب ج د**

**مثال** کدام داروی فشارخون در حاملگی، کنتراندیکه است؟ (پرانتزی - اصفهان ۱۴۰۰)

- الف) متیل دوپا  
ب) هیدرالازین  
ج) اناناپریل  
د) پروپرانولول

**الف ب ج د**

- ۳- عوارض جانبی تیازیدهای شامل هیپوکالمی، هیپرگلیسمی، هیپراوریسمی و هیپرلیپیدمی هستند.
- ۴- عوارض جانبی دیورتیک‌های قوس‌هنه، هیپوکالمی، هیپوولمی و آنوتوكسیسیته هستند.
- ۵- کلونیدین و متیل‌دوبا، آگونیست انتخابی ۲ در CNS بوده و فعالیت سمپاتیک را کاهش می‌دهند.
- ۶- متیل‌دوبا گاه‌آمیز موجب آنمی همولیتیک کومپس مثبت می‌شود.
- ۷- متیل‌دوبا در حاملگی بی خطر بوده و گاهی داروی ارجح در حاملگی است.
- ۸- بلوک‌کننده‌های انتخابی ۱ مثلاً پرازوسین، دوکسازوسین و ترازوسین اثر ضد فشارخون داشته و همچنین در درمان BPH به کار برده می‌شوند.
- ۹- مهم‌ترین عارضه جانبی بلوک‌کننده‌های انتخابی ۱، هیپوتوانسیون اوتواتستاتیک است.
- ۱۰- استفاده طولانی مدت از متیپروپول، کارودیلول و لابتالول در نارسایی مزمن قلب مفید است.
- ۱۱- عوارض جانبی بتا‌بلوکرهای، عبارتند از:
- برونکو‌اسپاسم در آسم
  - سرکوب شدید قلب
  - اختلال عملکرد جنسی
  - سدیشن (خواب آلودگی)
  - اختلالات خواب
- ۱۲- هیدرالازین موجب آزادسازی اکسید نیتریک از آندوتیلیوم عروق می‌شود. از عوارض مهم هیدرالازین، لوپوس دارویی بوده که برگشت‌پذیر است.
- ۱۳- مینوکسیدیل با بازنمودن کانال‌های پتاسیمی، فشارخون را کاهش می‌دهد. مهم‌ترین عارضه آن، هیرسوتیسم است.
- ۱۴- کلسیم بلوکرهای با مهار کانال‌های کلسیمی نوع L موجب کاهش ورود کلسیم به عضلات صاف عروق می‌شوند.
- ۱۵- یکی از عوارض مهم کلسیم بلوکرهای، بیوست است.
- ۱۶- نیتروپرساید، دیازوکساید و فنولدوپام از واژدیلاتورهای تزریقی بوده و در اورژانس‌های فشارخون به کار برده می‌شوند.
- ۱۷- دیازوکساید، ترشح انسولین را کاهش داده، لذا در درمان هیپوگلیسمی ناشی از تومورهای ترشح‌کننده انسولین (انسولینوما) به کار برده می‌شود.
- ۱۸- فنولدوپام، رسپتور D1 دوپامینی را در آرتیول‌ها فعال می‌کند.
- ۱۹- عوارض جانبی مهارکننده‌های ACE، عبارتند از:
- سرفه (%) ۳۰
  - هیپرکالمی
  - آسیب کلیوی در جنین
- آسیب کلیوی در افراد مبتلا به بیماری عروقی کلیوی
- ۲۰- بلوک‌کننده‌های رسپتور آنژیوتانسین II موجب هیپرکالمی می‌شوند.
- ۲۱- مصرف مهارکننده‌های ACE (مثلاً کاپتوپریل) و داروهای ARB (مثلاً لوزارتان و والسارتان) در حاملگی کنتراندیکه است.

## درمان قدم به قدم هیپرتوانسیون

درمان قدم به قدم هیپرتوانسیون به صورت زیر است:

۱- تغییر شیوه زندگی مثل محدودیت مصرف نمک و کاهش وزن

۲- مصرف دیورتیک

۳- مهارکننده‌های ACE یا ARB

۴- واژدیلاتورها (عموماً یک کلسیم بلوکر) یا سمپاتوپلائزیک‌ها ( بتا‌بلوکر )

یا هر دو

■ **تک دارویی (منوکرپی):** بسیاری از بیماران تنها با یک دارو

(مهارکننده ACE، کلسیم بلوکر یا بتا‌بلوکرهای  $\alpha$  و  $\beta$ ) تحت درمان قرار می‌گیرند،

لذا این روش در درمان هیپرتوانسیون خفیف تا متوسط معمول ترازوش پلکانی است.

## سن و نژاد

۱- افراد مسن به دیورتیک‌ها و بتا‌بلوکرهای بهتر از مهارکننده‌های ACE پاسخ می‌دهند.

۲- سیاهپستان در تمام گروه‌های سنی به دیورتیک‌ها و کلسیم بلوکرهای بهتر از مهارکننده‌های ACE پاسخ می‌دهند.

## اورژانس‌های هیپرتوانسیون

■ **تعريف:** اورژانس‌های هیپرتوانسیون که به آن هیپرتوانسیون بدخیم هم گفته می‌شود، شکل تسریع یافته هیپرتوانسیون شدید بوده که با آسیب سریعاً پیشونده عروق و ارگان‌های انتهایی همراه است.

■ **درمان:** این اختلال یک اورژانس پزشکی بوده و درمان باید در بیمارستان انجام شود.

به کمک واژدیلاتورهای قوی (نیتروپرساید، فنولدوپام یا دیازوکساید) به همراه دیورتیک (فورسماید) و بتا‌بلوکرهای باید در عرض چند ساعت فشارخون را به  $140/90-110\text{ mmHg}$  رساند و سپس با سرعت کمتری، فشارخون را کاهش داد.

■ **مثال تجویز کدامیک از داروهای زیر در اورژانس‌های فشارخون مناسب است؟** (پرانتزی اسفند ۹۶ - سوال مشترک تمام قطبها)

- (الف) متیل‌دوبا  
(د) نیتروپرساید  
(ج) کاپتوپریل  
(د) دیلتیازم

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

## GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- دیورتیک‌ها، بتا‌بلوکرهای آناتاگونیست‌های رینین - آنژیوتانسین حداقل پاسخ جبرانی را در بین داروهای ضد فشارخون دارند.

۲- دیورتیک‌ها با کاهش حجم خون، فشارخون را پایین می‌آورند.

# داروهای آنژین صدری

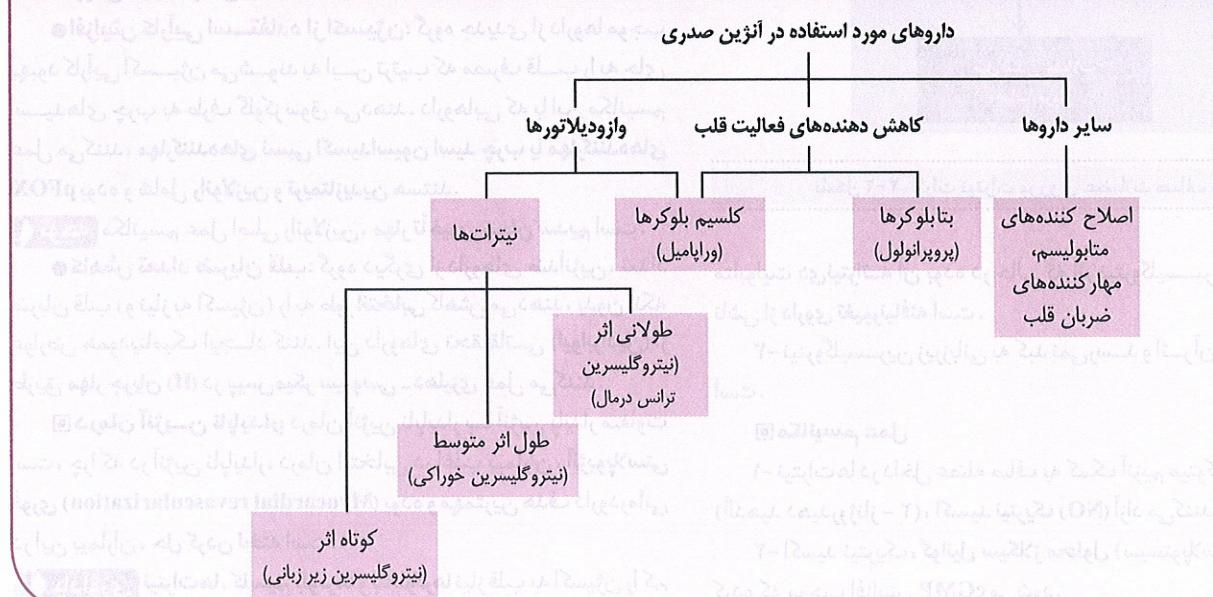
## آنالیز آماری سوالات فصل ۴

در صد سوالات فصل ۴ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۱۸٪

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

- ۱- تداخل اثربنیترات با سیلدنافیل، ۲- اثرات نیترات‌ها در آنژین صدری، ۳- عوارض کلسیم‌بلوکرها (به ویژه بیوسن)، ۴- بتا‌بلاکرها

## Preview



**آنژین ناپایدار:** نوع سوم آنژین، آنژین ناپایدار یا کرشندو (یکی از تظاهرات سندرم کرونری حاد) بوده که به علت ترکیبی از پلاک‌های آتروسکلروتیک، تجمع پلاکتی در محل پلاک‌ها و وازواسپاسم ایجاد می‌شود. آنژین ناپایدار یک اورژانس پزشکی است.



### روش‌های درمانی

**مکانیسم درد آنژین:** درد آنژین به علت تحويل ناکافی اکسیژن به میوکارد عروق کرونر رخ می‌دهد.

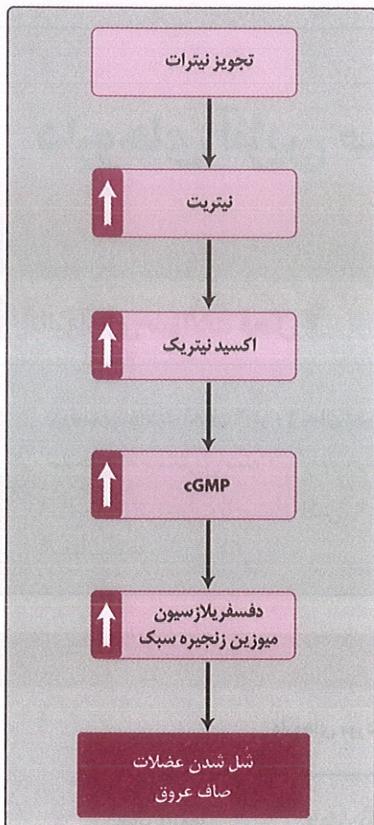
**روش‌های درمانی:** این اختلال را به دو روش می‌توان اصلاح کرد:

**کاهش اکسیژن مورد نیاز:** نیترات‌ها، کلسیم‌بلوکرها و بتا‌بلاکرها، میزان نیاز قلب به اکسیژن را در آنژین ناشی آتروسکلروز کم می‌کنند (شکل ۴-۱).

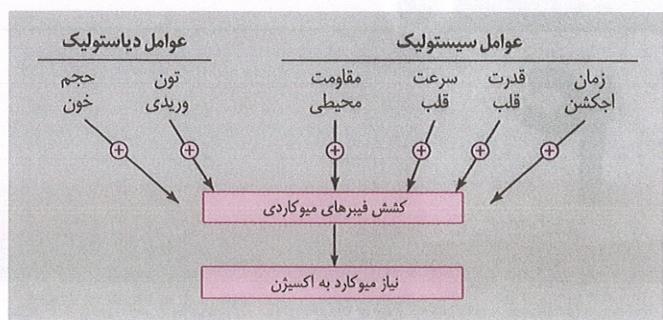
## انواع آنژین صدری

**آنژین آترواسکلروتیک:** آنژین آترواسکلروتیک (آنژین کوششی یا کلاسیک) عامل ۹۰٪ از موارد آنژین صدری است. در صورت افزایش فعالیت قلب (مثلاً در ورزش)، انسداد در جریان خون و اکسیژن رسانی ناکافی موجب تجمع متابولیت‌ها (اسید لاکتیک) و تغییرات ایسکمیک محرك پایانه‌های عصبی می‌کارد می‌شود. با استراحت (کاهش فعالیت قلب) در طی ۱۵ دقیقه، درد به طور کامل از بین می‌رود.

**آنژین وازواسپاستیک:** آنژین وازواسپاستیک (آنژین استراحتی، آنژین واریانت یا آنژین پرینزمال)، عامل ۱۰٪ از موارد آنژین است. این آنژین به علت اسپاسم برگشت پذیر (معمولاً در ناحیه پلاک آترواسکلروزتیک) ایجاد شده و ممکن است حتی در خواب رخ دهد. آنژین وازواسپاستیک ممکن است به آنژین ناپایدار تبدیل شود.



شکل ۴-۲. اثرات نیترات بر روی عضلات صاف عروق



شکل ۴-۳. عوامل تعیین اکسیژن مورد نیاز قلب. هم فاکتورهای دیاستولی و هم فاکتورهای سیستولی بر میزان نیاز به اکسیژن قلب تأثیر می‌کارند.

● **افزایش تحويل اکسیژن:** نیترات‌ها و کلسیم بلوکرها با کم کردن اسپاسم عروق در آنژین وازواسپاستیک، تحويل اکسیژن را افزایش می‌دهند. در آنژین وازواسپاستیک (پرینزمنال)، بتابلوکرها مؤثر نبوده و نباید به کار برد شوند.

#### ■ روش‌های درمانی جدید

● **افزایش کارآیی استفاده از اکسیژن:** گروه جدیدی از داروهای موجب بهبود کارآیی اکسیژن می‌شوند به این ترتیب که مصرف قلب را به جای اسیدهای چرب به طرف گلوبک‌سوق می‌دهند. داروهایی که با این مکانیسم عمل می‌کنند، مهارکننده‌های نسبی اکسیداسیون اسید چرب یا مهارکننده‌های pFOX بوده و شامل رانولازین و تریمتازیدین هستند.

#### ● توجه مکانیسم عمل اصلی رانولازین، مهار تأثیری جریان سدیم است.

● **کاهش تعداد ضربان قلب:** گروه دیگری از داروهای ضد آنژین، تعداد ضربان قلب (و نیاز به اکسیژن) را به طور انتخابی کاهش می‌دهند، بدون آنکه عوارض همودینامیک ایجاد کنند. این داروهای تحقیقاتی (ایوبرادین) از طریق مهار جریان (If) در پیس میکرو سینوسی - دهیزی عمل می‌کنند.

■ **درمان آنژین ناپایدار:** درمان آنژین ناپایدار با آنژین پایدار متفاوت است، چرا که در آنژین ناپایدار، درمان انتخابی در اغلب بیماران، آنژیوپلاستی فوری (Myocardial revascularization) بوده و مهمترین هدف دارو درمانی در این بیماران، حل کردن لخته است.

■ **یادآوری** نیترات‌ها، کلسیم بلوکرها و بتابلوکرها نیاز قلب به اکسیژن را کم می‌کنند. نیترات و کلسیم بلوکرها (و نه بتا بلوکرها) اکسیژن رسانی را نیز افزایش می‌دهند.

## نیترات‌ها

■ **فارماکوکینتیک:** نیتروگلیسیرین (ماده اصلی دینامیت) مهمترین دارو در گروه نیترات‌ها بوده و در اشکال متفاوتی در دسترس است که دارای طول مدت اثر متفاوتی از ۱۰ تا ۲۰ دقیقه (در فرم زیوزبانی) تا ۸ تا ۱۰ ساعت (در فرم ترانس درمال) هستند.

۱- نیتروگلیسیرین (گلیسریل تری نیترات) به سرعت در کبد و عضله صاف دنیترات‌های شده و به دی نیترات (وازو دیلاتور قوی) و سپس منونیترات (فعالیت کمتر) تبدیل می‌شود.

۲- به علت فعالیت بالای آزمیمی کبد، First-pass effect برای نیتروگلیسیرین حدود ۹۰٪ است. لذا اثر نیتروگلیسیرین خواهی با واسطه

متabolیت دی نیترات‌های آن بوده در حالی که اثر نیتروگلیسیرین زیوزبانی عمدتاً ناشی از داروی تغییرنیافته است.

۳- نیتروگلیسیرین زیوزبانی به کبد نمی‌رسد و اثر آن مربوط به خودش است.

#### ■ مکانیسم عمل

- ۱- نیترات‌ها در داخل عضله صاف به کمک آنژین میتوکندریایی ALDH2 (آلدهید دهیدروژناز - ۲)، اکسید نیتریک (NO) آزاد می‌کنند.
- ۲- اکسید نیتریک، گوانیل سیکلаз محلول (سیستولپلasmیک) را تحریک کرده که موجب افزایش cGMP می‌شود.
- ۳- افزایش cGMP موجب شل شدن عضلات صاف می‌شود (شکل ۴-۲).

! **توجه** این مکانیسم عمل شبیه مکانیسم نیتروپروپوپریا است

#### ■ اثر نیترات‌ها بر روی اعضاء

● **اثرات قلبی - عروقی:** وریدها بیشترین حساسیت به نیترات‌ها را دارند، سپس شریان‌ها و درآخراً تریوول‌ها که کمترین حساسیت را دارند. شل شدن عضلات صاف موجب اتساع وریدی قابل توجه و کاهش Preload و در نتیجه کاهش سایز و بروون ده قلی می‌شود. اتساع آرتریوول‌ها موجب افزایش After load و در نتیجه Ejection و کاهش بیشتر سایز قلبی شود.

۱- آنژین آتروسکلروتیک: مکانیسم اثر اصلی نیترات‌ها در درمان آنژین آتروسکلروتیک، کاهش نیاز به اکسیژن است. افزایش جریان خون کرونر از طریق عروق کلترال در ناحیه ایسکمیک، از سایر مکانیسم‌های احتمالی است. نیترات‌ها، هیچ‌گونه اثر مستقیمی بر میوکارد ندارند.

■ **نکته** نیترات‌ها با کاهش فشارخون موجب تاکی‌کاردی رفلکسی قابل توجه و افزایش نیروی انقباضی قلب می‌شوند.

● **بیماری دوشنبه:** نیترات‌ها موجب «بیماری دوشنبه» در کارگران صنایع نظامی می‌شوند. این کارگران در طول هفته به اثر واژودیلاتوری نیترات‌ها تحمل پیدا می‌کنند ولی در تعطیلات آخر هفته این تحمل از بین می‌رود، لذا در روز اول هفته (دوشنبه) دچار سردرد، تاکی کارده و سرگیجه می‌شوند.

■ **تداخلات دارویی:** نیترات‌ها با سیلدنافیل (ویاگرا) که در درمان اختلالات نعروضی به کاربرده می‌شود، تداخل اثر دارد. سیلدنافیل با مهار فسفودی استراز (PDE5)، تخریب GMP در عضلات صاف را مهار کرده و موجب افزایش GMP می‌شود. اثرات سیلدنافیل به قرار زیر هستند:

- ۱- موجب شلشدن عضلات صاف نعروضی و افزایش جریان خون در پنیس شده و نعروض مؤثر تر و طولانی تری ایجاد می‌کند.
- ۲- سیلدنافیل سایر عضلات صاف عروقی را نیز شل می‌کند.

! **توجه:** نیترات‌ها (افزایش تولید GMP) با مهارکننده‌های PDE5 (کاهش تخریب GMP) اثر سینیرزیکی داشته و ممکن است افت خطرناک فشارخون و کاهش خون‌رسانی به ارگان‌های حیاتی رخ دهد.

■ **یادآوری:** مصرف هم‌زمان نیترات‌ها با سیلدنافیل (ویاگرا) موجب هیپوتانسیون شدید و هیپوپریفیوژن اعضاء حیاتی می‌شود.

■ **مسومیت با سیانید:** یون سیانید به سرعت با آهن موجود در سیتوکروم اکسیداز ترکیب شده و موجب بلوك متاپولیسیم اکسیداتیو و مرگ سلولی می‌شود. خوشبختانه آهن موجود در مت‌هموگلوبین تمایل بیشتری برای سیانید (نسبت به آهن موجود در سیتوکروم اکسیداز) دارد.

! **توجه:** نیتریت‌ها، آهن فروس موجود در هموگلوبین را به آهن فریک تبدیل کرده و مت‌هموگلوبین تولید می‌کنند.

● **درمان مسومیت سیانید با نیتریت‌ها:** درمان مسومیت با سیانید به ترتیب با تجویز ۳ داروی زیر اصلاح می‌شود:

- ۱- استنشاق سریع آمیل نیتریت
- ۲- تزریق وریدی سدیم نیتریت
- ۳- تزریق تیوسولفات سدیم وریدی

● **درمان مسومیت با سیانید با کربامین:** هیدروکسی کربالامین: هیدروکسی کربالامین (شکلی از بیوتامین B12) روش ارجح درمان مسومیت با سیانید است.

■ **مثال:** ایزوسورباید دی نیترات از طریق کدامیک از پیامبرهای ثانویه زیر موجود گشادی عروق می‌گردد؟ (پرانتزی - اسفند ۷۷)

- (الف) دی‌آسیل گلیسرول  
(ب) دی‌AMP  
(ج) اینوزیتول تری‌فسفات  
(د) GMP

الف ب ج د

■ **مثال:** کدامیک از موارد زیر اثرات مسنتقیم یا رفلکسی نیتروگلیسرین است؟ (پره تست کاتزونگ - ترور)

- (الف) کاهش ضربان قلب  
(ب) افزایش قدرت قلب  
(ج) کاهش ظرفیت وریدی  
(د) افزایش کشش سلول‌های میوکارد در دیاستول

الف ب ج د

■ **مثال:** اگر ایک داروی بتا‌بلاکرای پروفیلاکسی تجویز شود. متحمل ترین مکانیسم اثر آن در آنژین صدری چیست؟ (پره تست کاتزونگ - ترور)

جدول ۴-۱. اثرات نیترات به تنها یا به همراه بتا‌بلاکر یا کلسیم بلکردر آنژین صدری

نیترات به تنها یا بتا‌بلاکر	نیترات به همراه بتا‌بلاکر	نیترات به تنها یا کلسیم بلکر
سرعت ضربان قلب	افزایش رفلکسی کاهش	افزایش رفلکسی کاهش
کاهش شریانی	کاهش	کاهش
فسارانهای دیاستولی	کاهش	افزایش
قابلیت انقباض	بی‌اثر یا کاهش	افزایش رفلکسی کاهش
زمان Ejection	بی‌اثر	کاهش رفلکسی افزایش
تلاضای عضله قلب	کاهش	کاهش
برای اکسین		

۱- اثرات نامطلوب (اثراتی که تقاضا برای اکسین را بالا می‌برند) با خط ایتالیک و اثرات مطلوب با خط بولد مشخص شده‌اند.

۲- آنژین وازواسپاستیک: مکانیسم عمل آن در آنژین وازواسپاستیک، رفع اسپاسم کرونر و افزایش جریان خون است.

● **اتبربرسایر اعضا:** نیترات‌ها عضلات صاف برونش‌ها، دستگاه گوارش و دستگاه ادراری - تناسلی را شل می‌کنند.

■ **نکته:** نیتروگلیسرین وریدی که گاهی در آنژین ناپایدار استفاده می‌شود، تجمع پلاکتی را کم می‌کند.

■ **کاربردهای بالینی:** نیترات‌های کوتاه اثر: درمان استاندارد درد آنژینی حد، قرص زیرزبانی نیترات یا اسپری نیترات بوده که مدت اثر آن ۱۰ تا ۲۰ دقیقه است.

! **توجه:** مدت اثر ایزوسورباید دی نیترات زیر زبانی، ۳۰ دقیقه است.

● **نیترات‌های متوضط الاش:** نیتروگلیسرین و ایزوسورباید دی نیترات خوراکی Normal-release مدت اثری در حدود ۴ تا ۶ ساعت دارد و نوع خوراکی Sustained-release مدت اثر طولانی تری دارد.

● **نیترات‌های طولانی الاش:** نوع توانسی دومال (پماد یا برچسب پوستی) می‌تواند سطح خونی را تا ۲۴ ساعت حفظ کند. آبته بعداز ۸ تا ۱۰ ساعت تحمل (Tolerance) ایجاد می‌شود و اثر دارو به سرعت بعد از این مدت کاهش می‌یابد.

! **توجه:** به علت برگز مقاومت پس از مصرف نیترات‌ها، پیچ‌های نیتروگلیسرین باید پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت برداشته شوند تا حساسیت نسبت به دارو به حالت طبیعی برگردد.

■ **نکته:** پیچ جدید را می‌توان بعد از ۱۲ ساعت ریکاوری (زمان بدون پیچ) به کار برد.

■ **عوارض:** شایع‌ترین عوارض نیترات‌ها، به علت دیلاتاسیون عروق بوده و عبارتند از:

● **تاکی کارده رفلکسی:** به دلیل رفلکس بارورسپتورها؛ ایزوسورباید دی نیترات مانند سایر نیترات‌ها، موجب تاکی‌کارده رفلکسی می‌شود.

● **هیپوتانسیون اوتواستاتیک:** به علت دیلاتاسیون شریان‌های ایجاد می‌شود.

● **سردرد ضربان دار:** به دلیل دیلاتاسیون شریان‌های منثر رخ می‌دهد.

● **مت‌هموگلوبینی:** نیتریت‌ها (نه نیترات‌ها) غلظت خونی مت‌هموگلوبین را افزایش می‌دهند، لذا در مسومیت با سیانید به عنوان آنتی‌دوت به کار می‌روند.

■ **نکته:** نیترات‌ها (برخلاف نیتریت‌ها) سبب مت‌هموگلوبولینمی نمی‌شوند.

- **عوارض:** کلسیم بلوکرها، می‌توانند موجب بیوست، ادم اطراف تیبا، تهوع، فلاشینگ، سرگیجه (Dizziness) شوند. عوارض جدی تر، عبارتند از:
- ۱- نارسایی قلب
  - ۲- بلوک دهیزی - بطنی (AV)
  - ۳- افت عملکرد گره سینوسی

!**توجه:** شیوع عوارض جدی تر در وراپامیل بیشتر و در دی‌هیدروپیریدین‌ها کمتر است.

- **مثال:** بیمار ۵۲ ساله مبتلا به هیپرکلسترونلی، دیابت و آنژین پایدار، تحت درمان دارویی است. وی اخیراً دچار بیوست شده است. کدام دارو علت بروز آن می‌باشد؟ (پرانتزی اسفند ۹۴ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])
- (الف) متفورمین
  - (ب) آترورواستانین
  - (ج) وراپامیل
  - (د) متپورولول

الف ب ج د



### بنا بلوکرها

■ **مکانیسم عمل:** بنا بلوکرها، کار قلب و تقاضا برای اکسیژن را کم می‌کنند و در نتیجه تمام بنا بلوکرها در پیشگیری از آنژین آترواسکلروتیک مؤثر هستند.

■ **اثرات:** اثرات بتا بلوکرها شامل اثرات مفید ضد آنژین (کاهش ضربان قلب، کاهش قدرت قلب و کاهش فشارخون) و اثرات نامطلوب (افزایش سایز قلب و مدت تخلیه طولانی تر) است.

■ **کاربرد بالینی:** بنا بلوکرها در حمله حاد آنژین صدری هیچ ارزشی ندارند، فقط در درمان پروفیلاکتیک آنژین استفاده می‌شوند. این داروها در پیشگیری از آنژین فعالیتی مؤثر بوده ولی در نوع واژواسپاستیک تأثیری ندارند.

■ **نکته:** ترکیب بتا بلوکرها با نیترات‌ها مفید است، زیرا بنا بلوکرها مانع از عوارض جانبی نامطلوب نیترات‌ها (تاکی‌کاردی، افزایش قدرت قلب) می‌شوند.

■ **یادآوری:** بتا بلوکرها مانند کلسیم بلوکرها و نیترات‌ها، کار قلب، محصول مضاعف و نیاز به اکسیژن را کاهش می‌دهند.

- **مثال:** بیماری با حمله آنژین صدری مراجعه می‌کند. کدامیک از داروهای زیر در این بیماری اثر است؟ (دستیاری - اسفند ۸۶)
- (الف) پریوپرانولول
  - (ب) نیتروگلیسرین
  - (ج) ایزوپورباید دی نیترات
  - (د) نیفیدیپین

الف ب ج د

■ **مثال:** کدامیک از گزینه‌های زیر با جلوگیری از سکته مجدد قلبی موجب افزایش امید به زندگی می‌شود؟ (پرانتزی شهریور ۹۸ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- (الف) آمیودارون
- (ب) دیگوکسین
- (ج) پرپرانولول
- (د) وراپامیل

الف ب ج د

- الف) مهار تاکی‌کاردی در حین فعالیت
- (ب) کاهش حجم بایان سیستولی
- (ج) افزایش قدرت قلب
- (د) کاهش زمان Ejection Fraction

■ **توضیح:** با توجه به جدول ۴-۱

الف ب ج د

- **مثال:** مصرف همزمان کدام داروی زیر با سیلدنافیل، خطرهپوتانسیون شدید را به همراه دارد؟ (دستیاری - مرداد ۹۹)
- (الف) دیگوکسین
  - (ب) ایزوپورباید دی نیترات
  - (ج) هیدروکلروتیازید
  - (د) آمیودارون

الف ب ج د

### کلسیم بلوکرها

■ **طبقه‌بندی:** کلسیم بلوکرها به دو گروه اصلی زیر تقسیم می‌شوند:

● **دی‌هیدروپیریدین‌ها:** نیفیدیپین

● **غیردی‌هیدروپیریدین‌ها:** دیلیتازم و وراپامیل

■ **فارماکوکینتیک:** تمام این داروهای خوراکی فعال بوده و نیمه عمر آنها ۳ تا ۶ ساعت است.

■ **مکانیسم اثر:** کلسیم بلوکرها، کانال‌های کلسیمی نوع L را که در عضلات صاف و عضله قلبی قرار دارند، مهار می‌کنند.

■ **اثرات:** این داروهای عروق خونی و به میزان کمتری، دهم، برونشی‌ها و روده‌ها را شل می‌کنند.

۱- **دیلیتازم و وراپامیل**، تعداد ضربان و قدرت انقباض قلب را کم می‌کنند. این داروهای، به علت بلوک هدایت وابسته به کلسیم در گره دهیزی - بطنی (AV-node)، در درمان آریتمی‌های گره دهیزی - بطنی به کار می‌روند.

۲- **نیفیدیپین و سایر دی‌هیدروپیریدین‌ها**، عروق را به میزان بیشتری دیلاته می‌کنند. رفلکس سمپاتیک، مانع از برادی کاردی شده و حتی ممکن است موجب تاکی‌کاردی رفلکسی شود.

۳- تمام کلسیم بلوکرها، فشارخون را کاهش می‌دهند و محصول مضاعف (Double product) را در بیماران مبتلا به آنژین کاهش می‌دهند. منظور از محصول مضاعف، محصول حاصل از سرعت ضربان قلب و فشارخون سیستولیک است که کار قلبی را تاخمین می‌زند.

■ **کاربردهای بالینی**

● **درمان پروفیلاکتیک آنژین فعالیتی و واژواسپاستیک:** کلسیم بلوکرها، در درمان پروفیلاکتیک هر دو نوع آنژین فعالیتی و آنژین واژواسپاستیک، مؤثر بوده و به کاربرده می‌شوند.

● **حملات آنژین حاد:** نیفیدیپین در قطع حملات آنژین حاد به کار می‌رود ولی استفاده از شکل سریع‌الاثر آن ممنوع است.

● **آنژین آترواسکلروتیک:** کلسیم بلوکرها، در ترکیب با نیترات‌ها در آنژین آترواسکلروتیک شدید، بسیار مؤثر هستند.

● **سایر کاربردها:** علاوه بر آنژین، هیپرانتانسیون و تاکی‌کاردی فوق بطنی، کلسیم بلوکرها در درمان میگرن، زایمان زودرس، سکته مغزی و سندرم رینود، نیز به کاربرده می‌شوند.

PLUS

Next Level

## یادم باشد که

## GUIDELINE &amp; BOOK REVIEW

- ۱- نیترات در داخل عضله صاف به کمک آنژین آلدھید دهیدروژناز-۲ (ALDH2)، اکسید نیتریک آزاد می‌کنند. اکسید نیتریک، گوانیل سیکلаз محلول را تحریک کرده و موجب افزایش cGMP می‌شود. افزایش cGMP موجب شل شدن عضله صاف می‌شود.
- ۲- وریدها، بیشترین حساسیت را به نیترات‌ها دارند.
- ۳- عوارض نیترات‌ها، عبارتند از:
  - (الف) تاکیکاردی رفلکسی (بسیار مهم)
  - (ب) هیپوتانسیون اوتواتستاتیک
  - (ج) سردد ضربان دار
  - (د) بیماری دوشنبه
- ۴- نیتریت‌ها (نه نیترات‌ها) غلظت خونی مت‌هموگلوبین را افزایش می‌دهند، لذا در مسمومیت با سیانید به عنوان آنتی‌دوت به کار می‌روند.
- ۵- مصرف همزمان نیترات‌ها با سیلیدنافیل (ویاگرا) موجب هیپوتانسیون شدید و هیپوپریوژن اعضاء حیاتی می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).
- ۶- کلسیم بلوکرها، کانال‌های کلسیمی نوع L را مهار می‌کنند.
- ۷- کلسیم بلوکرها در درمان پروفیلاکتیک هر دو نوع آنژین فعالیتی و آنژین وازواسپاستیک مؤثر هستند.
- ۸- یکی از عوارض مهم کلسیم بلوکرها، بیوست است.
- ۹- بتا بلوکرها در حمله حاد آنژین صدری هیچ ارزشی ندارند؛ فقط در درمان پروفیلاکتیک آنژین آترواسکلروزیک به کار برد می‌شوند.
- ۱۰- بتا بلوکرها در آنژین وازواسپاستیک (پوینزمنال) اثری ندارند.
- ۱۱- کلسیم بلوکرها و بتا بلوکرها در پیشگیری از میگرون به کار برد می‌شوند.

## داروهای جدیدتر

## Ranolazine (رانولازین)

- مکانیسم اثر: از طریق کاهش سدیم داخل سلول قلب عمل می‌کند. کاهش سدیم داخل سلولی موجب افزایش خروج کلسیم (از طریق ناقل Na/Ca) و کاهش قدرت انقباض و کار قلب می‌شود. رانولازین متابولیسم قلب را نیز تغییر می‌دهد.

- کاربرد بالینی: این دارو در پیشگیری از آنژین اثر متوسطی دارد.

## عارض جانی

## ECG طولانی کردن QT در

## ۲D6 و CYP3A مهار

## ایوابرادین (Ivabradin)

- مکانیسم اثر: جریان سدیم If در گره سینوسی-دهلیزی را مهار می‌کند؛ لذا سرعت ضربان قلب و کار قلب را کم می‌کند.

- کاربرد بالینی: ایوابرادین در درمان نارسایی قلبی به کار می‌رود. این دارو همچنین به صورت Off-label به همراه بتا بلوکرها در پیشگیری آنژین استفاده می‌شود.

## عارض جانی: برای کاردی شدید

- مثال کدامیک از داروهای ضد آنژین صدری زیر با کاهش سدیم داخل سلولی و تسهیل خروج کلسیم از طریق مبادله‌گر سدیم-کلسیم عمل می‌کند؟ (PHD فارماکولوژی)

- |                |                  |
|----------------|------------------|
| الف) رانولازین | ب) آملودیپین     |
| ج) نیکوراندیل  | د) نیتروگلیسیرین |

الف ب ج د

## یک پرسش؟

تألیف هر یک از کتاب‌های سطر به سطر و سایر کتب مؤسسه فرهنگی - انتشاراتی

دکتر کامران احمدی بین ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ ساعت وقت می‌برد.

از طرفی هزینه‌های سنگین کاغذ، زینک، چاپ رنگی و صحافی در طی یکسال گذشته

۵۰۰٪ افزایش یافته است. به نظر شما کپی کردن این کتاب‌ها و

استفاده رایگان از آنها چه نام دارد؟

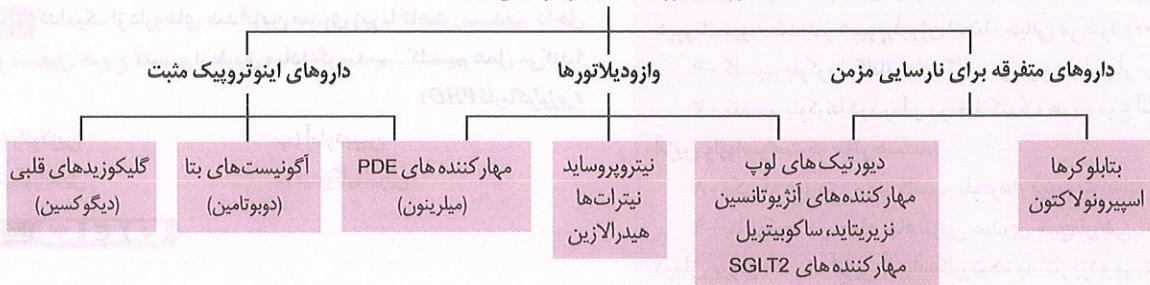
# درمان نارسایی قلب

## آنالیز آماری سؤالات فصل ۵

- ❖ درصد سؤالات فصل ۵ در ۲۰ سال اخیر: ۷۲/۶۶
- ❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):
- ۱- داروهایی که مرگ و میر را در نارسایی قلب کاهش می‌دهند، ۲- تداخلات دارویی دیگرکسین، ۳- مسمومیت با دیزیتال، ۴- نقش دیورتیک‌ها در درمان نارسایی قلب

## Preview

### داروهای مورد استفاده در نارسایی قلب



● مرحله دوم: علائم با فعالیت مشخصی (Marked) رخ می‌دهد.

● مرحله سوم: علائم با فعالیت کم (Mild) ایجاد می‌شوند.

● مرحله چهارم: علائم شدید در هنگام استراحت وجود دارند.

■ **بیماری‌های همراه:** انفارکتوس میوکارد، هیپرتانسیون مزمن، بیماری‌هایی از دریچه‌ای قلب، کاردیومیوپاتی‌ها و بیماری‌های عروق کرونر، بیماری‌های همراه با نارسایی قلب هستند.

■ **فیزیوپاتولوژی:** اختلال اصلی در نارسایی احتقانی قلب، کاهش قدرت انقباضی است. کاتکول آمین‌ها، آژریوتانسین II و آلدوسترون نقش مستقیمی در فیزیوپاتولوژی نارسایی قلب دارند.

■ **پاسخ‌های جبرانی در نارسایی قلب:** پاسخ‌های جبرانی به بروون ده قلبی کاهش یافته بسیار مهم بوده و توسط سیستم عصبی سمپاتیک و سیستم رنین- آژریوتانسین - آلدوسترون تنظیم می‌شوند.

■ **درمان**

● **انواع داروها:** داروهایی که در درمان نارسایی قلب به کار برده می‌شوند، عبارتند از جدول ۱-۵:

۱- دیورتیک‌ها: دفع آب و نمک

۲- مهارکننده‌های ACE: کاهش Afterload و کاهش احتیاض آب و نمک

## نارسایی قلبی

■ **فیزیوپاتولوژی و علائم نارسایی قلب:** نارسایی قلب یک بیماری بسیار وخیم قلبی بوده که مورتالیتی بالایی دارد. فیزیوپاتولوژی اصلی بیماری کاهش بروون ده قلب بوده و علائم اصلی آن تنگی نفس و خستگی هستند.

### انواع نارسایی قلبی

● **نارسایی سیستولی قلب یا نارسایی قلبی با کاهش Ejection Fraction (HFrefEF):** علت بیش از  $\frac{1}{3}$  موارد نارسایی قلب، کاهش قدرت انقباض قلب و کاهش Ejection fraction در حین سیستول است.

● **نارسایی دیاستولیک قلب یا نارسایی قلبی با حفظ Ejection Fraction (HFpEF):** علت نارسایی قلب در یک گروه بزرگ دیگر، سفت شدگی بطن و اختلال در پُرشدگی کافی در حین دیاستول است.

● **نارسایی ترکیبی سیستولی و دیاستولی:** در سایر موارد، ترکیبی از اختلال سیستولی و دیاستولی عامل نارسایی قلب است.

● **شدت نارسایی قلبی:** شدت نارسایی قلبی بر اساس طبقه‌بندی انجمن قلب نیویورک (NYHA) به ۴ گروه زیر دسته‌بندی می‌شود:

● **مرحله اول:** علائم فقط با فعالیت حداکثری ایجاد می‌شوند.

کلاس دارویی	مثال	مکانیسم عمل	کاربردها
■ مهارکننده‌های Na/K ATPase	دیگوکسین	افزایش کلسیم یونیزه، افزایش قدرت انقباضی قلب	نارسایی مزمن
■ مهارکننده‌های انتقال‌دهنده‌های SGLT2	فورسماید، اسپیرونولاکتون، سایر دیورتیک‌ها، بلوکرهای کلیوی سدیم	کاهش Preload و Afterload	نارسایی حاد و مزمن
■ مهارکننده‌های ACE	کاتپوپریل	کاهش Preload و Afterload و کاهش Remodeling	نارسایی مزمن
■ بلوکرهای رسپتور آنژیوتانسین	لوژارتان		
■ بتا‌بلوکر	کارودیلول	کاهش Afterload و کاهش Remodeling	نارسایی مزمن پایدار
■ آگونیست‌های بتا‌ادرنرژیک	دوبوتامین، دوپامین	افزایش کلسیم یونیزه، افزایش قدرت انقباض	نارسایی حاد
■ واژودیلاتورها	نیتروپروپاید	کاهش Preload و Afterload	نارسایی حاد
■ مهارکننده‌های فسفودی‌استراز	میلرینون	واژودیلاتاسیون و افزایش قدرت انقباض	نارسایی حاد
■ پیتییدهای ناتریورتیک	نیزیریتايد	واژودیلاتاسیون سبب کاهش Preload و Afterload	نارسایی حاد
■ مهارکننده ARB + Neprilysin	ساکوپیتیریل/والسارتان	افزایش BNP + اثرات ARB	نارسایی مزمن

**مثال** کدامیک از داروهای زیر بدون داشتن اثراینوتروپ مثبت در درمان بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلب کاربرد دارد؟ (دستیاری - تیر ۱۴۰) **الف** دیگوکسین **ب** دوبوتامین **ج** میلرینون **د** کارودیلول

**الف** **ب** **ج** **د**

۳- بتا‌بلوکرهای کاهش تحریک بیش از حد سمتاپاتیک

۴- واژودیلاتورها: کاهش Afterload یا Preload

۵- داروهای اینوتروپ مثبت: داروهای اینوتروپ مثبت مانند گلیکوزیدهای دیئتیال که در نارسایی سیستولیک قلب تجویز می‌گردد، موجب تحریک مستقیم انقباض قلب می‌شوند.

۶- سایر داروهای آناتاگونیست‌های آنژیوتانسین، برخی بتا‌بلوکرهای آناتاگونیست‌های آلدوسترون (اسپیرونولاکتون و اپلرnon) نیز منافع طولانی مدتی دارند.

● درمان نارسایی حاد قلبی: بهترین روش درمان نارسایی حاد قلب، تجویز یک دیورتیک قوس هنله (فورسماید) است.

● درمان نارسایی حاد قلبی شدید: در نارسایی حاد قلبی شدید، یک داروی اینوتروپ مثبت سریع‌الاثر (مثل بتا‌آگونیست‌ها یا مهارکننده‌های فسفودی‌استراز) و واژودیلاتورها ممکن است لازم باشد.

● نکته نیزیریتايد که یک شکل نو ترکیب از پیتیید ناتریورتیک مغزی (BNP) است، اثرات واژودیلاتوری و دیورتیکی داشته و در درمان نارسایی حاد قلبی به شدت به آن تأکید شده است.

● درمان نارسایی مزمن قلبی: بهترین روش درمان نارسایی مزمن قلبی، دیورتیک‌ها (دیورتیک قوس هنله به اضافه اسپیرونولاکتون)، همراه با مهارکننده ACE و در صورت تحمل، بتا‌بلوکر می‌باشد. در صورت اختلال قابل توجه عملکرد سیستولی، دیئتیال ممکن است مفید باشد.

● توجه! یک داروی ترکیبی جدید به نام ساکوپیتیریل/والسارتان، اثرات افزایش BNP آندوژن و بلوک رسپتور آنژیوتانسین را با هم دارد.

● مثال کدامیک از داروهای زیر برای کنترل CHF حاد و مزمن هردو کاربرد (پرارتزی - شهریور ۱۴۰) دارد؟

**الف** دوبوتامین **ب** لوژارتان **ج** اپلرnon **د** فورسماید

## گلیکوزیدهای قلبی

گلیکوزیدهای دیئتیال دیگر خط اول درمان نارسایی قلبی نیستند. تمام گلیکوزیدهای قلبی، یک هسته استروئیدی و یک حلقه لاتکتون دارند. اکثر آنها یک واحد قندی (بخش گلیکوزید مولکول) نیز دارند.

## فارماکوکینتیک و مکانیسم عمل

### فارماکوکینتیک

● **دیگوکسین:** سردسته گلیکوزیدهای قلبی است.

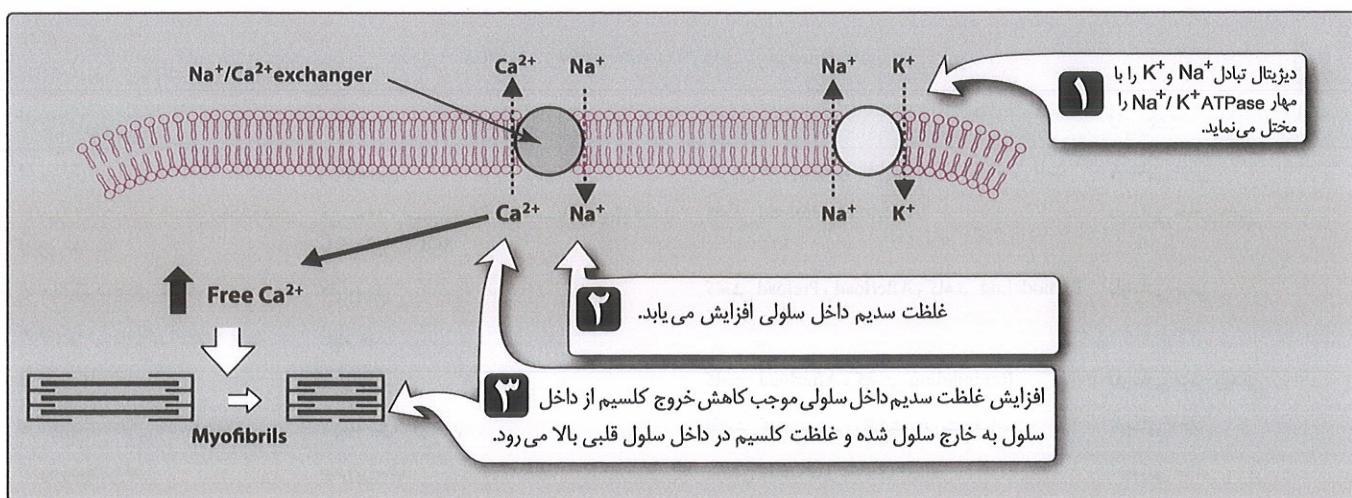
۱- فراهمی زیستی خوارکی: ۶۰ تا ۷۵٪

۲- نیمه عمر: ۳۶ تا ۴۰ ساعت

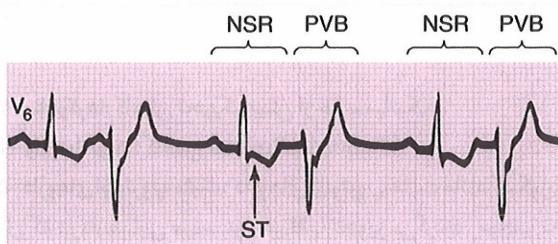
۳- حذف دارو: کلیوی (۶۰٪) و کبدی (۴۰٪)

■ **مکانیسم عمل:** دیئتیال‌ها موجب مهار Na/K ATPase (پمپ سدیم

غشاء سلولی) می‌شوند؛ در نتیجه سدیم داخل سلولی افزایش یافته و در نهایت کلسیم داخل سلولی افزایش می‌یابد. کلسیم، قدرت انقباضی عضله قلب را زیاد می‌کند (شکل ۱-۵).



شکل ۱-۵. مکانیسم عمل گلیکوزیدهای قلبی (دیگوکسین) در درمان نارسایی سیستولیک قلب



شکل ۱-۶. ECG یک ریتم Bigeminy در اثر مصرف دیجیتال را نشان می‌دهد. کمپلکس‌های NSR، ریتم سینوسی طبیعی هستند و کمپلکس‌های PVB حاکی از ضربانات Premature بطنی می‌باشند.

**مثال** کدامیک از موارد زیر از اثرات یک دوز درمانی دیگوکسین است؟  
(پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

- الف) کاهش سرعت هدایت در گره AV  
ب) تاکی کاردی بطنی (VT)  
ج) هیپوکالمی  
د) هیپرکالمی

الف ب ج د

**مثال** آتروپین کدامیک از اثرات دیگوکسین را به طور کامل مهار می‌کند؟  
(پرانتزی اسفند ۹۵ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) افزایش فاصله PR  
ب) کاهش اشتتها  
ج) سردرد  
د) تاکی کاردی

الف ب ج د



### کاربردهای بالینی

**فارسایی احتقانی قلب:** دیجیتال، یک اینوتروپ مثبت است. دیجیتال اگرچه عملکرد قلب و علائم را بهتر می‌کند، ولی طول عمر را افزایش نمی‌دهد.

### اثرات قلبی

**اثرات مکانیکی:** این داروها با افزایش قدرت انقباضی قلب اثرات مکانیکی زیر را دارند:

۱- افزایش Ejection Fraction بطنی

۲- کاهش اندازه پایان سیستولی و پایان دیاستولی

۳- افزایش برون ده قلب

۴- افزایش خونرسانی کلیوی

#### اثرات الکتریکی

##### اثرات زودرس

۱- افزایش فاصله PR (در اثر کاهش سرعت هدایت دهیزی - بطنی) و صاف شدن موج T در ECG به صورت شایع مشاهده می‌شود.

**توجه** اثر دیگوکسین بر روی دهیزها و گره دهیزی - بطنی، پاراسمپاتیک (کنترل شده توسط عصب واگ) بوده و بوسیله آتروپین به طور نسبی بلوک می‌شود.

۲- افزایش زمان تحریک ناپذیری گره AV در فلورتی یا فیبریلاسیون دهیزی بسیار مهم بوده زیرا تعیین کننده سرعت ضربان بطنی است. اثر دیجیتال، کاهش سرعت ضربان بطنی است.

**اثرات تأخیری:** کوتاه شدن فاصله QT، معکوس شدن موج T و پائین افتادن قطعه ST نیز ممکن است به طور تأخیری رخ دهد.

**عوارض:** اثرات دیررس الکتریکی شامل اتوماتیسیته و ایجاد آریتمی می‌باشد.

**آتوماتیسیته:** افزایش اتوماتیسیته به علت افزایش کلسیم داخل سلولی، مهم ترین تظاهر مسمومیت با دیجیتال است.

**آریتمی:** اکستراسیستول، تاکی کاردی و فیبریلاسیون از آریتمی‌های ایجاد شده در اثر مسمومیت با دیجیتال است. در بطن، اکستراسیستول به صورت ضربانات بطنی زودرس (PVBs) مشاهده می‌شود. هنگامی که به ازای یک ضربه بطنی طبیعی، یک PVB به صورت ۱ به ۱ وجود داشته باشد به آن ریتم Bigeminy گفته می‌شود (شکل ۱-۶).

جدول ۵-۵. اثرات گلیکوزیدهای قلب بر روی عملکرد الکتریکی قلب

Variable	Atrial Muscle	AV Node	Tissue
			Purkinje System, Ventricles
Effective refractory period	↓ (PANS)	↑ (PANS)	↓ (Direct)
Conduction velocity	↑ (PANS)	↓ (PANS)	Negligible
Automaticity	↑ (Direct)	↑ (Direct)	↑ (Direct)
Electrocardiogram before arrhythmias	Negligible	↑ PR interval	↓ QT interval; T-wave inversion; ST-segment depression
Arrhythmias	Atrial tachycardia, fibrillation	AV nodal tachycardia, AV blockade	Premature ventricular beats, bigeminy, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation

AV, atrioventricular; PANS, parasympathomimetic actions; direct, direct membrane actions.

### سمومیت با دیزیتال

■ **فارماکوکینیک:** دیگوکسین پنجره درمانی باریکی دارد. لذا دوز آن باید به دقت مشخص شود. حداقل غلظت مؤثر دیگوکسین  $1\text{ ng/ml}$  است. کلیرانس طبیعی دیگوکسین در یک فرد  $70\text{ کیلوگرمی}$ ،  $7\text{ لیتر در ساعت}$  بوده و حجم توزیع آن در یک فرد  $70\text{ کیلوگرمی}$ ،  $500\text{ لیتر و فراهمی زیستی آن} 70\%$  است.

■ **علائم بالینی:** علائم اصلی سمومیت با دیزیتال عبارتند از: آریتمی، تهوع، استفراغ، اسهال، و ندرتاً کانغیزوں یا توهمند و اختلالات بینایی

● **سمومیت مزمن:** سمومیت مزمن، به علت تجمع کلسیم در سلول قلبی ایجاد شده و موجب اوتوماتیسیته و آریتمی می‌شود.

● **سمومیت حاد و شدید:** سمومیت حاد (به علت خودکشی یا استفاده بیش از حد تصادفی) موجب افت عملکرد قلب شده و به ایست قلبی منجر می‌شود.

#### درمان

● **اصلاح کمبود پتاسیم یا منیزیوم:** سمومیت خفیف را با حذف یک یا دو دوز دیزیتال و تجویز مکمل خوارکی یا تزریقی پتاسیم، می‌توان درمان نمود. هیپومنیزیمی نیز (در صورت وجود) باید درمان شود.

! **توجه** در سمومیت حاد شدید (مثلًاً در خودکشی)، هیپرکالمی شدید ایجاد می‌شود و نباید مکمل پتاسیمی تجویز شود.

● **داروهای ضد آریتمی:** اگر اوتوماتیسیته قابل توجه باشد و به پتاسیم پاسخ ندهد، داروهای ضد آریتمی مؤثر خواهند بود.

۱- داروهایی که قدرت انقباض قلب را مختل نکنند (مثل لیدوکائین یا فنی توئین، ارجح هستند).

۲- پروپرانولول نیز مؤثر است.

۳- در سمومیت حاد، تمام سلول‌های ضربان‌ساز قلب مهار می‌شوند و در این بیماران داروهای ضد آریتمی خطرناک بوده و ممکن است کارگذاری پیس میکر لازم باشد.

● **آنتی‌بادی‌های ضد دیگوکسین:** آنتی‌بادی‌های ضد دیگوکسین [قطعات Fab، دیجیبایند (Digibid)]، بسیار مؤثر هستند. داروی انتخابی در سمومیت شدید با داروهای دیزیتال، آنتی‌بادی‌های ضد دیگوکسین هستند.

به علت طولانی بودن نیمه عمر گلیکوزیدها، این داروها در بدن تجمع یافته و باید دقیقاً مانیتور شوند.

! **توجه** سایر داروها (دیورتیک‌ها، مهارکننده‌های ACE و واژودیلاتورها) ممکن است اثربخشی یکسان و عوارض کمتری داشته و طول عمر بیمار را افزایش دهند.

■ **فیریلاسیون دهیزی:** دیزیتال با کاهش سرعت هدایت قلی یا افزایش دوره تحریک ناپذیری گره AV در کنترل فلوتور و فیریلاسیون دهیزی اثرات مفیدی دارد، به طوری که سرعت بطی نیز را کنترل می‌کند. اثرات پاراسپاتیکی دیزیتال موجب این اثر درمانی می‌شود.

! **توجه** داروهای جایگزین جهت کنترل سرعت قلب شامل بتا بلکرهای و کلسیم بلکرهای هستند، هر چند این داروها ممکن است اثرات اینوتروپیک منفی داشته باشند.

### تداخلات

■ **کینیدین:** کینیدین، کلیرانس دیگوکسین را کاهش داده و لذا سطح دیگوکسین را بالا می‌برد.

! **توجه** آمیودارون و وراپامیل نیز چنین اثری را دارند. ولی تداخل با آنها، اهمیتی ندارد.

هیپوکالمی، هیپومنیزیمی و هیپرکلسیمی: توکسیسیته دیگوکسین به ویژه آریتمی زایی آن به وسیله هیپوکالمی، هیپومنیزیمی و هیپرکلسیمی تشديد می‌شود.

۱- دیورتیک‌های قوس هنله و تیازیدها، ممکن است پتاسیم سرم را کاهش داده و موجب سمومیت با دیزیتال شوند.

۲- استفراغ ناشی از دیزیتال، منیزیوم سرم را کاهش داده و سبب سمومیت با دیزیتال می‌شود.

■ **مثال** کدامیک از موارد زیر موجب افزایش سمیت دیگوکسین می‌شود؟  
(دستیاری - اردیبهشت ۹۷)

الف) هیپرکالمی

ب) هیپرکلسیمی

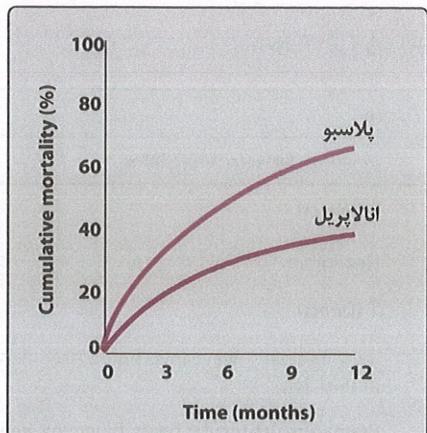
ج) هیپرnatررمی

د) هیپرnatررمی

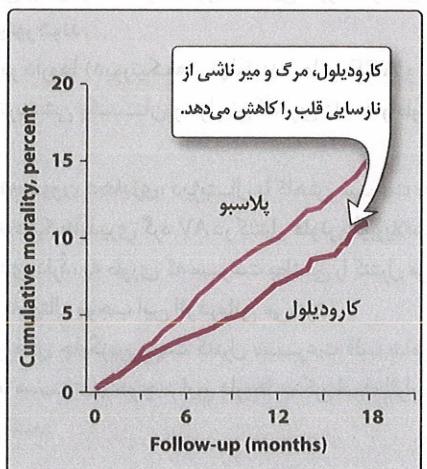
ج) هیپرnatررمی

د) هیپرnatررمی

الف ب ج د



شكل ۵-۳. مهارکننده‌های ACE مثل انالاپریل، میزان مرگ و میرناشی از نارسایی قلب را کاهش می‌دهند.



شكل ۵-۴. بتاپلکرها مثل کارودیلول میزان مرگ و میرناشی از نارسایی قلب را کاهش می‌دهند.

## آگونیست‌های انتخابی $\beta$ ۱

### کاربرد بالینی

- دوپامین و دوبوتامین در نارسایی حاد قلب که عملکرد سیستولی قلب به شدت کاهش یافته، مفید هستند.
- این داروها در نارسایی مزمن قلب به علت نولرانس، عدم کارایی در فرم خوراکی و اثرات شدید آریتموزنیک، توصیه نمی‌شوند.



### بتاپلکرها

- نارسایی مزمن قلب: بتاپلکرها (کارودیلول، لابتولول، متیپرولول)، پیشرفت نارسایی مزمن قلب را کند می‌کنند (شکل ۵-۴).
- نکته‌ای بسیار مهم: چند داروی بتاپلکر از جمله کارودیلول و متیپرولول طول عمر بیماران مبتلا به نارسایی قلب را افزایش می‌دهند، هر چند اثر اینوتروپیک منفی دارند.

نکته‌ای بسیار مهم و ۱۰۰٪ امتحانی در مسمومیت حاد و شدید ناشی از دیزیتال (خودکشی)، دپرسیون قلبی موجب ایست قلبی می‌شود. در این بیماران معمولاً هیپرکالمی قابل توجهی وجود داشته و لذا نباید پتانسیم تجویز شود. همچنین در این بیماران نباید از داروهای ضدآریتمی استفاده کرد.

## سایر داروهای مورد استفاده در نارسایی احتقانی قلب

### دیورتیک‌ها

اهمیت: دیورتیک‌ها خط اول درمان هم برای نارسایی سیستولیک و هم برای نارسایی دیاستولیک قلب هستند و اغلب قبل از دیزیتال و سایر داروهای استفاده می‌شوند.

فورسماید: فورسماید، در کاهش احتقان ریه و ادم شدید در نارسایی حاد قلب و نارسایی مزمن متوسط و شدید، مفید است.

تیازیدهای: تیازیدهای (مثل هیدروکلروتیازید)، در درمان نارسایی مزمن خفیف به کار می‌روند.

دیورتیک‌های آتناگونیست آلدوسترون: اسپیرنولاتکتون و اپرلون فواید درازمدت خوبی داشته و موجب کاهش مرگ و میر در نارسایی مزمن قلب می‌شوند.

مهارکننده‌های SGLT-2: این داروها (مثل امپاگلیفلوزین) موجب مهار بازجذب سدیم و گلوکز در توبول‌های پروگزیمال کلیه می‌شوند. مهارکننده‌های SGLT-2 در درمان دیابت نوع ۲ تأثیر شده‌اند و موجب کاهش مرگ ناشی از حادث قلبی-عروقی و بستره در بیمارستان به علت نارسایی قلبی در دیابت نوع ۲ می‌شوند.

مثال خانمی مسن با افخارکتوس بطن چپ دچار نارسایی شدید حاد قلب و ادم ریوی واضح شده است، کدامیک از داروهای زیر کمک‌کننده است؟ (پرانتزی میان دوره - تیر ۹۷)

- الف) مینوکسیدیل  
ب) دیگوکسین  
ج) اسپیرنولاتکتون  
د) فورسماید

(الف) (ب) (ج) (د)

## آتناگونیست‌های آنژیوتانسین

مزایا: این داروها، موربیدیته و مرگ و میر ناشی از نارسایی مزمن قلب را کاهش می‌دهند (۱۰۰٪ امتحانی) (شکل ۵-۳).

مکانیسم عمل: این داروها، ترشح آلدوسترون، احتباس آب و نمک و مقاومت عروقی را کاهش می‌دهند.

### انواع

- مهارکننده‌های ACE: کاپتپریل
- آتناگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین II: لوزارتان
- آتناگونیست‌های رسپتور آنژیوتانسین I: همراه دیورتیک‌ها، به عنوان خط اول درمان نارسایی مزمن قلب به کار برده می‌شوند.

نکته گاهی نارسایی مزمن قلب پاسخ مطلوبی به واژودیلاتورهای خوراکی (مانند هیدرالزین یا ایزوسورباید دی نیترات یا هردو) داده و این ترکیب موجب کاهش مرگ ناشی از نارسایی قلبی در آمریکایی های آفریقایی تبار شده است.

توجه! کلسیم بلوکرها مثل وراپامیل در درمان نارسایی قلب هیچ نقشی ندارند.

مثال کدامیک از داروهای زیر موجب افزایش BNP آندوژن و بلوک ریپتورهای آنژیوتانسین می شود؟  
(پرتوست کاتزونگ - ترور)  
ب) لوزارتان  
الف) فورسماید  
ج) نزیریتاید  
د) ساکوبیتریل

د ج ب الف

PLUS

Next Level

## یادم باشد که

### GUIDELINE & BOOK REVIEW

- دیزیتال با مهار Na/K ATPase موجب افزایش سدیم و کلسیم داخل سلولی می شوند. با افزایش کلسیم در داخل سلول های قلبی، قدرت انقباضی قلب افزایش می یابد.
- اثرات زودرس الکتریکی دیگوکسین (دیزیتال)، عبارتند از:  
الف) افزایش فاصله PR  
ب) افزایش مدت تحریک ناپذیری گره AV  
ج) صاف شدن موج T و درنهایت معکوس شدن موج T  
د) کوتاه شدن فاصله QT و پائین افتادن قطعه ST
- اثرات دیگوکسین بر روی دهیزها و گره دهیزی - بطنی، پاراسیپاتیک بوده و توسط آتروپین به طور نسبی بلوک می شوند.
- افزایش اتوماتیسیته به علت افزایش کلسیم داخل سلولی، مهمترین تظاهر توکسیسیته دیزیتال است.
- دیگوکسین یک داروی اینوتروپ مثبت بوده ولی طول عمر مبتلایان به نارسایی قلب را افزایش نمی دهد (۱۰۰٪ امتحانی).
- داروهایی که با دیگوکسین تداخل عمل دارند، سطح آنرا بالا می برند، عبارتند از:  
الف) کینیدین (مهم ترین)  
ب) آمیودارون  
ج) وراپامیل
- عواملی که ریسک مسمومیت با دیگوکسین را بالا می برند، عبارتند از:  
الف) هیپوکالمی، هیپومنیزیمی و هیپرکلسیمی  
ب) دیورتیک های قوس هنله و تیازیدها
- علامت اصلی مسمومیت با دیزیتال، آریتمی است. اکستراسیستول، تاکی کاردی، فیبریلاسیون و ریتم Bigeminy از آریتمی های ایجاد شده در مسمومیت با دیزیتال هستند.

نارسایی حاد قلب: بتابلوکرها در نارسایی حاد قلب، هیچ ارزشی ندارند و در صورت وجود اختلال سیستولیک قابل توجه ممکن است مضر باشند (۱۰۰٪ امتحانی).

مثال کدامیک از داروهای زیر علی رغم داشتن اثرات اینوتروپیک منفی، موجب افزایش طول عمر در یک بیمار مبتلا به نارسایی مزمن قلبی می شود؟  
(پرتوست اسفندر ۹۵ - قطب ۹ کشوری / انشگاه مشهد)

- الف) فورسماید  
ج) انالاپریل  
ب) دیگوکسین  
د) کارودیلوں

الف ب ج د

### مهارکننده های فسفودی استراز

#### اعوام

- نماینده اصلی این گروه، میلرینون بوده که زیاد به کاربرده نمی شود.
- تئوفیلین (به شکل نمک، آمینوفیلین) در گذشته به صورت رایج در درمان نارسایی قلب استفاده می گردید.

#### مکانیسم عمل

- این داروها تحریب cAMP توسط فسفودی استراز را مهار کرده و کلسیم داخل سلولی را افزایش می دهند.
  - این داروها، همچنین موجب واژودیلاتاسیون می شوند.
  - در دوزهای بالا، این داروها ممکن است موجب افزایش حساسیت پروتئین های انقباضی به کلسیم شوند ولیکن موجب آریتمی نیز می گردد.
- کتراندیکاسیون: این داروها، نباید در نارسایی مزمن قلب استفاده شوند، زیرا مورتالیتی و موربیدیتی را افزایش می دهند.

### واژودیلاتورها

نارسایی حاد و شدید قلبی: واژودیلاتورها مانند نیتروپروپوساید یا نیتروگلیسرین در درمان نارسایی حاد و شدید همراه با احتقان مؤثر بوده و موجب کاهش اندازه قلب و بهبود کارایی آن می شوند. این داروها، به ویژه زمانی که افزایش Afterload علت اصلی نارسایی است (مثلاً فشارخون بالای پایدار در فردی که اخیراً MI کرده است) بسیار مؤثر هستند.

BNP و ANP: پیتید ناتریوریتیک دهیزی (ANP) و پیتید ناتریوریتیک مغزی (BNP) از دهیزی قلبی و سایر بافت ها آزاد شده و سطح سرمی آنها در نارسایی قلبی افزایش می یابد.

کاربید بالینی: از سطح سرمی BNP جهت بررسی میزان نارسایی قلب و مانیتورینگ پاسخ به درمان استفاده می شود.

نیزیریتاید: فرم تجاری BNP است و اکثرآ موجب واژودیلاتاسیون شده و دفع ادراری سدیم را هم بالا می برد. این دارو به صورت انفوژیون و ریدی مدایم استفاده می شود و فقط جهت نارسایی حاد قلب به کاربرده می شود. نزیریتاید، نفروتوکسیک بوده لذا در صورت مصرف باید عملکرد کلیه کنترل شود.

ساکوبیتریل: آنژیم Neprilysin موجب غیرفعال شدن پیتیدهای ناتریوریتیک می شود. این آنژیم همچنین آنژیوتانسین II و برادی کینین را غیرفعال می کند. ساکوبیتریل، یک مهارکننده Neprilysin بوده و به صورت ترکیبی با والسارتان به کاربرده می شود. ترکیب ساکوبیتریل / والسارتان موجب افزایش طول عمر و کاهش بستره در نارسایی شدید قلب می شود.

- ۱۳- چند داروی بتابلوکر از جمله کارودیلول و متیپرولول طول عمر بیماران مبتلا به نارسایی قلب را افزایش می‌دهند، هر چند اثر این تروپیک منفی دارند.
- ۱۴- در نارسایی حاد قلب، بتابلوکرها هیچ ارزشی نداشته و حتی ممکن است مضر باشند.
- ۱۵- ترکیب ساکوبیتریل / والسارتان موجب افزایش طول عمر و کاهش بستره در نارسایی شدید قلب می‌شود.
- ۱۶- کلسیم بلوکرها مثل وراپامیل در درمان نارسایی قلب هیچ نقشی ندارند.

- ۹- در درمان مسمومیت حاد و شدید ناشی از دیگوکسین (خودکشی)، دو اقدام نباید انجام شود:
- الف) تجویز پتاسیم
- ب) تجویز دارویی‌های ضد آریتمی
- ۱۰- هم در نارسایی سیستولیک و هم در نارسایی دیاستولیک قلب، خط اول درمان دیورتیک‌ها (فورسماید) هستند.
- ۱۱- فورسماید در کاهش سریع احتقان ریه و ادم شدید در نارسایی حاد قلب و نارسایی مزمم متوسط و شدید، مفید است.
- ۱۲- کاتپوپریل، کارودیلول، انالاپریل و اسپیرنولاکتون، مرگ و میر را در نارسایی قلب کاهش می‌دهند.

## آشنایی اجمالی با آزمون‌های آنلاین مؤسسه

چرا باید در آزمون شرکت کرد؟

۱. تا وقتی که افراد در آزمون شرکت نکنند، درس خواندن آنها منظم نمی‌شود.
۲. آزمون سبب می‌شود فرد تخمینی از وضعیت خود به دست آورد.

در چه آزمون آزمایشی باید شرکت کرد؟

۱. شرکت در آزمونی که سوالات آن استاندارد و با امتحان پرانتزی و دستیاری شبیه سازی نشده باشد، فقط اتفاق وقت است؛ لذا باید در آزمون‌هایی شرکت نمود که سوالات آن استاندارد و با آزمون پرانتزی و دستیاری شبیه سازی نشده باشد.
۲. تعداد آزمون‌ها نباید آنقدر زیاد باشد که وقت برای خواندن کم باشد و فرد دچار اضطراب شود و نه آنقدر کم که فرد فاصله بین دو آزمون را گم کند.



شرکت کردن در آزمون‌های یک مؤسسه بهتر است یا چند مؤسسه؟

شرکت کردن در آزمون‌های بیش از یک مؤسسه به علت برنامه متفاوتی که دارند، اثر معکوس داشته و به جای پیشرفت، موجب بی‌نظمی در برنامه مطالعاتی و سردرگمی می‌گردد، لذا بهتر است هر داوطلب فقط در آزمون یک مؤسسه شرکت نماید.

چگونه باید برای آزمون آماده شد؟

۱. براساس برنامه آزمون‌ها، نحوه درس خواندن و زمان بندی خود را مشخص نمایید.
۲. اختصاص زمان مناسب برای هر درس
۳. تهیه یک برنامه‌ریزی دقیق زمان بندی شده برای هر روز



ارزیابی پس از آزمون چیست؟



۱. بعد از آزمون کار اصلی داوطلبان تازه شروع می‌شود تا به عنوان که در چه درسی ضعف داشتند و بر روی چه دروسی تسلط داشته‌اند.
۲. حتماً همان روز آزمون باید تک تک سوالات را بررسی نموده و موارد زیر را مشخص کنید:

(الف) تعداد سوالات "درست"      (ب) تعداد سوالات "غلط"      (ج) تعداد سوالات "نژد"

۳. ارزیابی آزمون موجب تکمیل فرآیند آموزش و یادگیری می‌شود. افراد با کشف ایرادات خود می‌توانند به تدریج تمام مشکلات و نقصانی که در نحوه مطالعه خود داشته‌اند را مرتفع سازند و از طرفی با بررسی پاسخ صحیح سوالات غلط و نژد، آهسته آهسته به دانش خود اضافه نمایند.

۴. برای ارزیابی دقیق وضعیت خود باید نسبت تعداد سوالات غلط به تعداد صحیح را از فرمول روبرو به دست آورید:

تعداد غلط

تعداد صحیح

- (الف) اگر این نسبت کمتر از ۱۵٪ باشد، وضعیت بسیار خوب دارید چراکه یکی از مهمترین مشکلات افرادی که در امتحان پذیرش دستیار، نمره مورد نظر خود را نمی‌آورند، بالا بودن این نسبت است که در نهایت موجب کاهش شدید نمره آنها خواهد شد.

(ب) اگر این نسبت بین ۱۵ تا ۲۵٪ باشد، وضعیت شما خوب نبوده و باید تلاش کنید تا در آزمون‌های بعدی با تسلط بیشتر بر مطالب، این وضعیت را اصلاح کنید.

(ج) اگر این نسبت بیشتر از ۲۵٪ باشد، وضعیت اصلی خوب نیست.



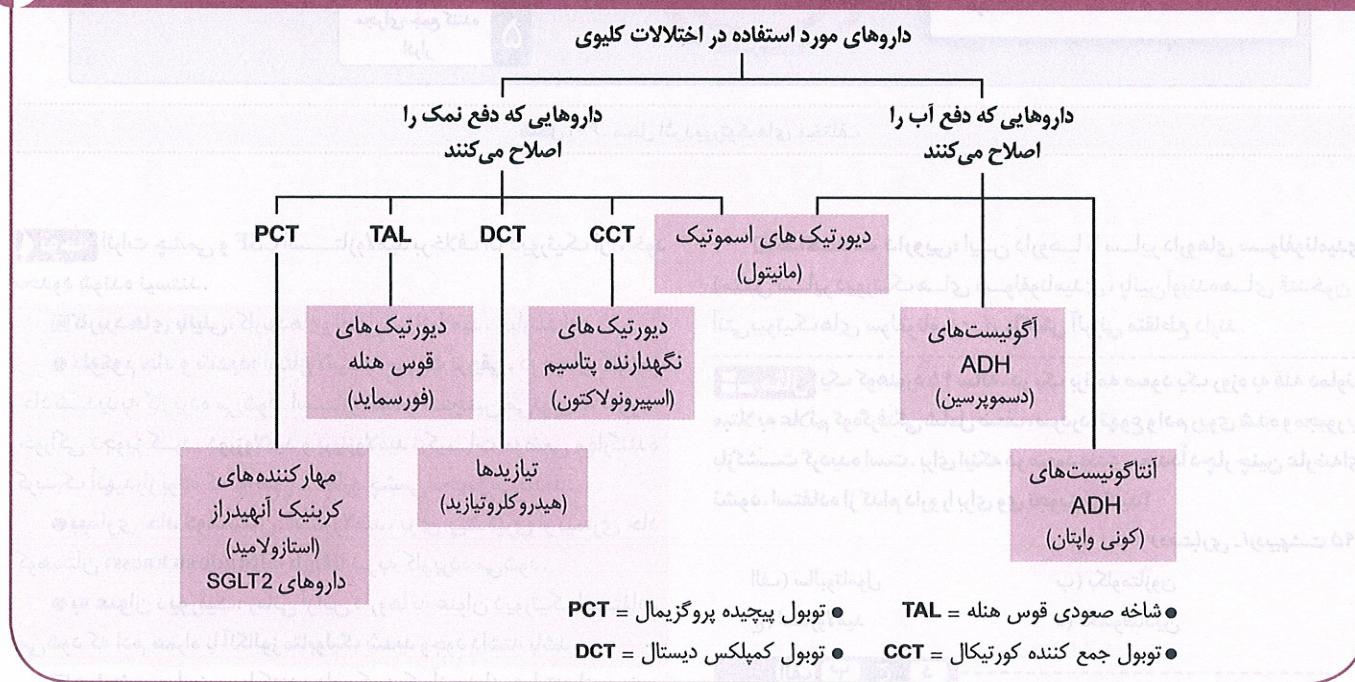


درصد سوالات فصل ۶ در ۲۰ سال اخیر: ۷۹/۳%

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- کاربردها و عوارض استازولامید، ۲- دیورتیک‌های قوس هنله و تیازیدی، ۳- عوارض دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم، ۴- آناتاگونیست‌های ADH، ۵- آناتاگونیست‌های SGLT2

## Preview



### اثرات

● **اثرات کلیوی:** اصلی‌ترین اثر کلیوی این داروها، دیورزبی کربنات بوده و در نتیجه، اسیدوز متابولیک ایجاد می‌شود. دفع پتاسیم، به دلیل ورود بیشتر سدیم به لوله جمع‌کننده کورتیکال (CCT)، افزایش می‌یابد. اثر دیورتیکی استازولامید در عرض ۲ تا ۳ روز خود به خود محدود می‌شود.

● **اثرات چشمی:** ترشح بی کربنات توسط اپی‌تلیوم مژگانی به مایع زلالیه کم شده و فشار چشم کاهش می‌یابد.

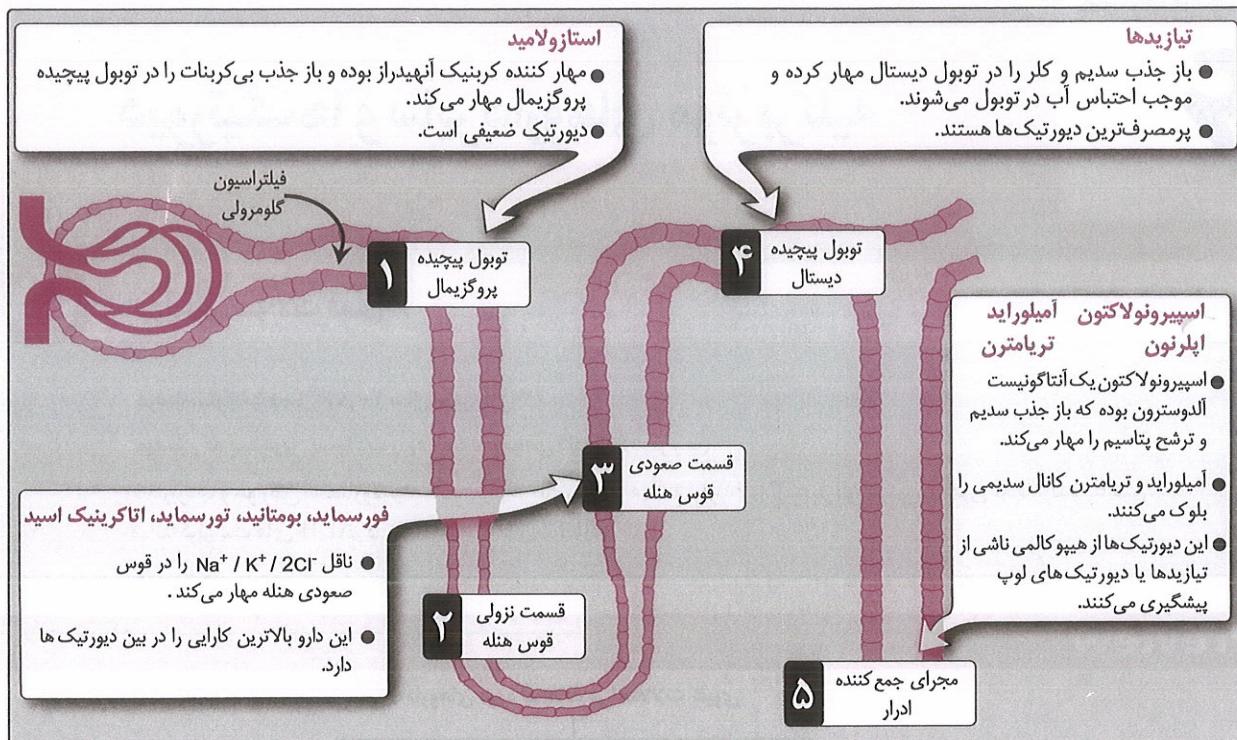
● **اثرات CNS:** ترشح بی کربنات توسط شبکه کوروئید به CSF کاهش یافته و موجب اسیدوز در CSF می‌شود. اسیدوز CSF موجب هیپرونیتیلاسیون می‌گردد. از این خاصیت استازولامید در درمان بیماری کوهستان استفاده می‌شود.

### مهارکننده‌های آنزیم کربنیک آنهیدراز

اfooاع: سردسته این گروه، استازولامید است. این داروها، از سولفونامید مشتق می‌شوند.

مکانیسم عمل: کربنیک آنهیدراز، آنزیمی است که برای باز جذب بی کربنات در توبول پیچیده پروگزیمال لازم است. کربنیک آنهیدراز در بافت‌های دیگر بدن نیز وجود داشته و در ترشح مایع CSF و زلالیه نقش مهمی دارد.

مکانیسم عمل استازولامید، مهار آنزیم کربنیک آنهیدراز در توبول پیچیده پروگزیمال (PCT) است. استازولامید همچنین کربنیک آنهیدراز را در تمام بافت‌های بدن مهار می‌کند.



شکل ۱-۶. محل اثر دیورتیک‌های مختلف

□ **قدا خلات دارویی:** این داروها با سایر داروهای سولفونامیدی (مثل سایر دیورتیک‌های سولفونامیدی، پائین آورنده‌های قندخون و آنتی‌بیوتیک‌های سولفونامیدی)، واکنش آرژنی متقاطع دارند.

■ **مثال** یک کوهنورد ۴۵ ساله، در یک برنامه صعود یک روزه به قله دماوند مبتلا به عالائم **کوهگرفتگی** شامل ضعف، سردگرد، تهوع و ادم ریوی شده و مجبور به بازگشت گردیده است. برای اینکه در صعود بعدی مجدداً دچار چنین عرضهای نشود، استفاده از کدام دارو را برای وی تجوییز می‌کنید؟

(دستیاری - اردیبهشت ۹۵)

- الف) سالبوتامول  
ب) بکلومتازون  
ج) استازولامید  
د) فکسوفنادین

د ب ج الف

■ **مثال** یک مرد ۷۰ ساله بازنشسته با سابقه نارسایی مزمن قلب که دیگوکسین و فورس‌ماید مصرف می‌کند به علت استفراغ، نارسایی قلب حاد جبران نشده بستره شده است. این بیمار ادم محیطی شدید و آلکالوز متابولیک دارد، کدام داروی زیر را برای این بیمار مناسب تر است؟

(پرتوست کاتزونگ - تورو)

- الف) استازولامید  
ب) اپرزنون  
ج) هیدروکلریزید  
د) تولوپاتان

د ب ج الف

؟ **توجه** اثرات چشمی و CSF استازولامید بخلاف اثر دیورتیک آن، خود محدود شونده نیستند.

■ **کاربردهای بالینی:** کاربردهای اصلی استازولامید، عبارتند از:

● **گلکوم حاد و شدید:** استازولامید به صورت تزریقی، در درمان گلکوم حاد شدید به کار برده می‌شود. استازولامید را همچنین می‌توان به صورت خوراکی تجوییز کرد. دوزولامید و بیونولامید ترکیبات موضعی مهارکننده کربنیک آنھیدراز بوده که به صورت قطره چشمی تجوییز می‌گردد.

● **بیماری حاد کوهستان:** استازولامید، برای پیشگیری از بیماری حاد کوهستان (High-altitude sickness) نیز به کار برده می‌شود.

● **به عنوان دیورتیک:** زمانی از این داروها به عنوان دیورتیک استفاده می‌شود که ادم همراه با آلکالوز متابولیک شدید وجود داشته باشد.

■ **عوارض:** عوارض مهارکننده‌های کربنیک آنھیدراز، عبارتند از:

۱- اسیدوز متابولیک

۲- خواب آلودگی و پاراستزی: خواب آلودگی و پاراستزی از عوارض شایع متعاقب درمان خوراکی هستند.

۳- سنگ‌های کلسیمی: این داروها با قلیایی کردن ادرار موجب رسوب کلسیم و ایجاد سنگ‌های کلسیمی می‌شوند.

۴- آنسفالوپاتی کبدی: بیماران مبتلا به اختلالات کبدی، مقادیر زیادی آمونیاک را به صورت یون آمونیوم دفع می‌کنند. اگر استازولامید تجوییز شود، قلیایی شدن ادرار از تبدیل آمونیاک به آمونیوم چلوگیری نموده و موجب هیپرآمونیمی می‌شود. هیپرآمونیمی موجب آنسفالوپاتی کبدی می‌شود.

۵- اتلاف پتاسیم و فسفر: مهارکننده‌های آنزیم کربنیک آنھیدراز ممکن است موجب اتلاف پتاسیم و فسفر شوند.

## جدول ۱-۶. تغییرات الکترولیتی ناشی از دیورتیک‌ها

pH	K <sup>+</sup>	NaHCO <sub>3</sub>	NaCl	نوع
اسیدوز <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↑↑↑↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	مهارکننده‌های کربنیک آنیدراز
آلکالوز	↑	-	↑↑↑↑	دیورتیک‌های قوس هنله
آلکالوز	↑	-	↑↑	تیازیدها
دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم	↓	-	↑	دیورتیک‌های اسیدوز

- خود محدود شونده (۲ تا ۳ روز) است.

- خود محدود شونده نیست.

ج) افزایش فشار عروق پولمونر

د) افزایش حجم خون

الف) ب) ج) د

**مثال** کدامیک از دیورتیک‌های زیر در هیپرکلسیمی حاد به کار بده (فارماکولوژی PHD)?

- ب) فورسمايد  
الف) هیدروکلروتیازید  
د) مانیتول  
ج) استازولامید

الف) ب) ج) د

**مثال** کدامیک از داروهای زیر موجب هیپوکالمی می‌شود؟ (پرانتزی اسفند ۹۴ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) تریامترن  
ب) اسپیرنولاکتون  
ج) کاپتوپریل  
د) فورسمايد

الف) ب) ج) د

## دیورتیک‌های تیازیدی

**انواع:** سردهسته این گروه، هیدروکلروتیازید است. تمام داروهای این گروه، از مشتقان سولفونامیدی هستند.

**طول مدت اثر:** طول مدت اثر تیازیدها، ۶ تا ۱۲ ساعت بوده که از دیورتیک‌های قوس هنله بیشتر است.

## نحوه مصرف

- ۱- تیازیدها به صورت خوارکی مصرف می‌شوند.  
۲- کلروتیازید تنها دیورتیک تیازیدی تزریقی است.

**مکانیسم عمل:** تیازیدها ناقل کلرید سدیم را در بخش‌های اولیه لوله پیچیده دیستال (DCT) مهار کرده و مانع باز جذب کلرید سدیم می‌شوند (شکل ۱-۶).

## اثرات

- ۱- تیازیدها با دوز کامل موجب دیورز متوسط و پایدار سدیم و کلر می‌شوند.

۲- تیازیدها می‌توانند موجب آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک شوند.

۳- دیورتیک‌های تیازیدی با افزایش باز جذب کلسیم از ادار موجب کاهش کلسیم ادار می‌شوند (برعکس دیورتیک‌های قوس هنله).

## دیورتیک‌های قوس هنله

## انواع

- ۱- سردهسته این دیورتیک‌ها، فورسمايد است.  
۲- فورسمايد، بومتاناید و تورسمايد از مشتقان سولفونامیدی هستند.  
۳- آتاکرینیک اسید از مشتقان فنوکسی استیک اسید بوده و اگرچه سولفونامید نیست ولی مکانیسم عمل یکسانی دارد.  
**طول مدت اثر:** این دیورتیک‌ها کوتاه‌اثربوده و دیورز ناشی از آنها حدود ۴ ساعت ادامه می‌یابد.

**مکانیسم عمل:** دیورتیک‌های قوس هنله، ناقل  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  را در شاخه صعودی قوس هنله (TAL) مهار می‌کنند، لذا هم انتقالی سدیم، پتاسیم و کلر مهار می‌شود.

## اثرات

- ۱- درصد بالایی از باز جذب کلرید سدیم، در قوس هنله رخ می‌دهد.  
دیورتیک‌های قوس هنله در صورت طبیعی بودن، GFR، می‌توانند موجب دفع شدید کلرید سدیم از ادار رشوند، لذا می‌توانند سریعاً ادم را برطرف کنند.  
۲- دیورتیک قوس هنله موجب افزایش دفع ادراری کلسیم می‌شود.  
۳- آتاکرینیک اسید اثر اوریکوزوریک متوسطی داشته و موجب افزایش دفع اسید اوریک از ادار می‌شود.  
۴- به دلیل افزایش دفع پتاسیم، ممکن است آلکالوز هیپوکالمیک رخ دهد.  
۵- این دیورتیک‌ها، عروق ریوی را نیز دیلاته می‌کنند (شکل ۱-۶).

## کاربردهای بالینی

**درمان ادم:** کاربرد اصلی دیورتیک‌های قوس هنله، درمان ادم (نارسایی احتقانی قلب، آسیت و ادم حاد ریوی) بوده و به دلیل اثر واژودیلاتاسیون عروق ریوی در درمان ادم حاد ریه بسیار ارزشمند هستند.

**درمان هیپرکلسیمی شدید:** در هیپرکلسیمی شدید (در بد خیمی‌ها)، فورسمايد با دوز بالا به همراه انفوزیون مایعات و الکترولیت‌ها (سدیم و کلسیم پتاسیم) به کار می‌رود. در این موارد، چنانچه دیورز بدون جایگزینی حجم کافی صورت گیرد، خون غلیظ شده و کلسیم به جای کاهش، افزایش می‌یابد.

**اوریکوزوری:** آتاکرینیک اسید، اثرات اوریکوزوریک متوسطی دارد.

**درمان هیپرتنانسیون:** گاهی از این داروها در درمان فشارخون در بیمارانی که به تیازیدها پاسخ نمی‌دهند، استفاده می‌شود. مدت اثر کوتاه دیورتیک‌های قوس هنله، مهمترین ایراد آنها در درمان فشارخون است.

**عوارض:** عوارض دیورتیک‌های قوس هنله، عبارتند از:

۱- آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک

۲- هیپوولمی و عوارض قلبی عروقی

۳- آنوتوكسیسیتی

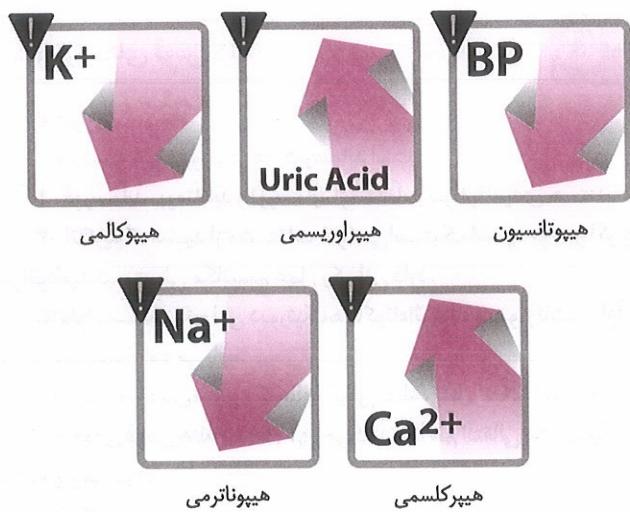
۴- آرژی به سولفونامیدها (مانند راش پوسنی)

**تداخلات دارویی:** در صورت مصرف همزمان دیورتیک‌های قوس هنله با داروهای NSAID کارایی آنها کاهش می‌یابد.

**مثال** کدامیک از شرایط زیر متعاقب تجویز دیورتیک‌های لوب مشاهده می‌شود؟ (دستیاری - مرداد ۹۹)

الف) افزایش قابل توجه غلظت کلسیم خون

ب) آلکالوز متابولیک ناشی از دفع پتاسیم



شکل ۶-۲. عوارض دیورتیک‌های تیازیدی

### دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم

#### انواع

- ۱- اسپیرونولاکتون
- ۲- اپلرونون
- ۳- آمیلوراید
- ۴- تریامترین

#### طول مدت اثر

- ۱- اسپیرونولاکتون و اپلرونون، شروع و خاتمه اثر آهسته‌ای (۲۴ تا ۷۲ ساعت) دارند.

- ۲- آمیلوراید و تریامترین مدت اثر ۱۲ تا ۲۴ ساعت دارند.

#### مکانیسم عمل

- ۱- اسپیرونولاکتون و اپلرونون مشتقان استروئیدی بوده و آنتاگونیست فارماکولوژیک آلدوسترون در لوله‌های جمع‌کننده (CT) هستند.

- ۲- آمیلوراید و تریامترین، کانال‌های سدیم ENaC را بلوک می‌کنند.

- ۳- اثرات بالینی: تمام داروهای این گروه افزایش دفع سدیم و کاهش دفع هیدروژن و پتاسیم می‌شوند. این داروها می‌توانند موجب اسیدوز متابولیک هیپرکالمیک شوند.

#### کاربردهای بالینی

#### آلدوسترونیسم

- ۱- یکی از مهمترین اندیکاسیون‌های استفاده از اسپیرونولاکتون، آلدوسترونیسم (مثلاً در جریان سیروز) است.

- ۲- آلدوسترونیسم همچنین ممکن است تظاهری از نارسایی قلب باشد که در این موارد، تجویز اسپیرونولاکتون و اپلرونون، اثرات درازمدت مفید دارند.

- ۳- درمان هیپوکالمی ناشی از دیورتیک‌ها: هیپوکالمی ناشی از مصرف تیازیدها یا دیورتیک‌های قوس هنله در صورت عدم درمان با مکمل پتاسیم، با این داروها قابل درمان است.

۴- دیورتیک‌های تیازیدی ممکن است با کاهش دفع آب موجب هیپوناترمی ترقیقی شوند.

#### کاربردهای بالینی

- **درمان فشارخون:** کاربرد اصلی تیازیدها در درمان فشارخون است. کلرتالیدون، طولانی اثرتر از هیدروکلروتیازید بوده و بهویژه در درمان هیپرتانسیون مفید است.

- **درمان ادم:** تیازیدها در درمان طولانی مدت ادم (مثلاً در نارسایی احتقانی قلب) نیز به کار برده می‌شوند، اگرچه دیورتیک‌های قوس هنله برای این منظور ارجحیت دارند.

- **درمان و پیشگیری از سنگ‌های کلیوی:** تیازیدها با کاهش کلسیم ادرار، در درمان و پیشگیری از سنگ‌های کلیوی کلسیمی استفاده می‌شوند.

- **درمان دیابت بی مزه نفروژنیک:** تیازیدها در درمان دیابت بی مزه نفروژنیک به کار برده می‌شوند.

- ✚ **نکته** تجویز هم‌زمان تیازید با یک دیورتیک قوس هنله موجب تشدید اثر دارو (اثر سینتروژنیک) می‌شود.

- **عوارض:** عوارض دیورتیک‌های تیازیدی، عبارتند از: (شکل ۶-۲)
- ۱- دیورز شدید سدیم و هیپوناترمی از عوارض زودرس ناشایع ولی خطرناک است.

- ۲- هیپوکالمی

- ۳- هیپرگلیسمی شدید در بیماران دیابتی

- ۴- افزایش اسیداواریک و چربی سرم

- ۵- آکالالوز متابولیک

- ۶- ترکیب تیازیدها با دیورتیک‌های قوس هنله ممکن است موجب هیپوولمی شدید و کلایپس قلبی - عروقی شود.

- ۷- تیازیدها، سولفونامید بوده و اثرات آلوژنی سولفونامیدها در آنها دیده می‌شود.

- **تداخلات دارویی:** مهار تولید پروستاگلاندین‌های کلیوی توسط مصرف هم‌زمان داروهای NSAID، کارابی تیازیدها را کم می‌کند.

- **مثال** مصرف کدامیک از داروهای زیر، کلسیم ادرار را کم می‌کند و موجب کاهش خطر ایجاد سنگ‌های کلیسیمی می‌شود؟

- (بر انتزی شهریور ۹۸ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- الف) فورسمايد

- ب) هیدروکلروتیازید

- ج) استازولامید

- د) تریامترن

الف ب ج د

- **مثال** بیماری به دلیل هیپرتانسیون تحت درمان دارویی است. بعد از یک ماه مصرف دارو، تست‌های آزمایشگاهی نشان‌دهنده هیپوکالمی، هیپراوریسمی، هیپرلیپیدمی و هیپرگلیسمی است. بیمار چه دارویی مصرف می‌کرده است؟

- (دستیاری - اردیبهشت ۱۴)

- الف) فورسمايد

- ب) اسپیرونولاکتون

- د) هیدروکلروتیازید

- ج) اتاکرینیک اسید

الف ب ج د

۲- ادم ریه

۳- سردرد، تهوع و استفراغ



### آنتاگونیست‌های SGLT2

■ **انواع:** داروهای مهارکننده SGLT2 که برای استفاده در دیابت تائید شده‌اند، عبارتند از:

۱- امپاگلیفلوژین

۲- کاناگلیفلوژین

۳- داپاگلیفلوژین

■ **مکانیسم عمل:** مهارکننده‌های SGLT2 دارای دو مکانیسم عمل زیر هستند:

۱- کاهش باز جذب گلوكز در توبول پروگزیمال

۲- افزایش دفع ادراری گلوكز به میزان ۳۰ تا ۵۰٪

■ **کاربرد بالینی:** این داروهای اگرچه حجم ادرار را زیاد می‌کنند ولیکن بجز در نارسایی قلب در افراد دیابتی (به صورت Off-label) به عنوان دیورتیک استفاده نمی‌شوند.

■ **مزایا:** داروهای مهارکننده SGLT-2، ریسک حوادث قلبی و عروقی را در مبتلایان به دیابت نوچ ۲ کاهش می‌دهند.

■ **عوارض:** این داروهای به علت دفع گلوكز از ادرار ریسک عفونت ادراری را بالا می‌برند (۱۰٪ امتحانی).



### آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های هورمون آنتی دیورتیک (ADH)

#### آگونیست‌های ADH

■ **انواع:** هورمون آنتی دیورتیک (ADH) و دسموپرسین سردسته آگونیست‌های هورمون آنتی دیورتیک هستند.

■ **نحوه مصرف:** ADH و دسموپرسین به صورت تزریقی استفاده می‌شوند.

■ **مکانیسم عمل:** ADH باز جذب آب را از لوله‌های جمع‌کننده، تسهیل می‌کند. ADH، رسپتورهای V2 را که موجب تحریک آدنیلیل سیکلаз Gs می‌شوند را فعال می‌کند. افزایش cAMP موجب ایجاد کانال‌های آبی اضافی آکواپورین AQP2 در لوله‌های جمع‌کننده می‌شود.

■ **کاربردهای بالینی:** ADH و دسموپرسین موجب کاهش حجم ادرار و افزایش غلظت آن می‌شوند و در دیابت بی مزه مرکزی (با منشاء هیپوفیز)، مؤثر هستند ولی بر دیابت بی مزه نفروژنیک، اثری ندارند.

#### عوارض جانبی

۱- ADH و دسموپرسین به علت احتباس آب می‌توانند موجب هیپوناترمی خطرناک شوند.

۲- در دوزهای بالا ممکن است موجب هیپرتانسیون شوند.

#### آنتاگونیست‌های ADH

#### انواع

۱- کونی واپتان (Conivaptan)

۲- تولواپتان (Tolvaptan)

۳- دمکلوسیکلین در گذشته به عنوان آنتاگونیست ADH استفاده می‌گردید.

#### عوارض

۱- مهم‌ترین عارضه این داروها، هیپرکالمی است. هیچگاه نباید این داروها همراه با مکمل پتاسیمی مصرف شوند.

۲- اسپیرنولاتون، موجب اختلالات آندوکرین از جمله ژنیکوماستی و اثرات ضد‌آندروژنی می‌شود (۱۰٪ امتحانی).

■ **نکته:** اپلرnon عوارض آندوکرین کمتری دارد، چرا که تمایل کمتر به رسپتورهای استروئیدی گنادی دارد.

■ **تداخل دارویی:** سایر آنتاگونیست‌های آلدوسترون (مانند مهارکننده‌های ACE و مهارکننده‌های گیرنده آنتی‌تانسین) در افاده که دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم استفاده می‌کنند، باید با احتیاط مصرف شود.

#### مثال تجویز کدام دیورتیک زیر در درمان سیروز کبدی متداول تراست؟

(پرانتزی اسفند ۹۷ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

الف) اتاكرینیک اسید

ب) استازولامید

ج) اسپیرنولاتون

د) هیدروکلروتیازید

الف ب ج د

الف ب ج د

### دیورتیک‌های اسموتیک

#### انواع

۱- سردسته این گروه مانیتول، بوده و به صورت وریدی مصرف می‌شود. طول مدت اثر آن کوتاه است.

۲- گلیسرین

۳- ایزوسورباید (نه ایزوسورباید دی‌نیترات)

۴- اوره

■ **مکانیسم عمل:** محل اثر اصلی این داروها، لوله پیچیده پروگزیمال (PCT) است.

#### اثرات بالینی

۱- مانیتول، حجم ادرار را افزایش می‌دهد.

۲- به علت افزایش سرعت جریان ادرار، دفع سدیم افزایش می‌یابد.

۳- مانیتول، حجم معزز، فشار داخل جمجمه و فشار چشم را کاهش می‌دهد.

#### کاربردهای بالینی

۱- مانیتول در درمان گلوكوم حاد و افزایش فشار داخل جمجمه به کار برده می‌شود.

۲- دیورتیک‌های اسموتیک در درمان همولیز شدید، رابدو میوپلیز و سندروم لیز تومور استفاده می‌شوند.

#### عوارض

۱- هیپوناترمی و هیپرناترمی

- عوارض جانبی این داروهای عبارتند از: اسیدوز متاپولیک، خوابآلودگی و پاراستزی، سنگ کلسمی، آنسفالوپاتی کبدی و اتلاف پتاسیم و فسفر
- نکات مهم در مورد دیورتیک های قوس هنله، عبارتند از:
  - سر دسته این گروه، فورسماید است.
  - مکانیسم عمل آنها، مهار ناقل  $Na/K/2Cl$  در شاخه صعودی قوس هنله (TAL) است.
  - دیورتیک های قوس هنله موجب افزایش دفع ادراری کلسمی می شوند، لذا در درمان هیپرکلسمی شدید به کار برد می شوند.
  - کاربردهای بالینی آنها عبارتند از: درمان ادم (مهمنترین کاربرد)، هیپرکلسمی شدید و هیپرتابانسیون
  - عوارض این داروهای عبارتند از: آلکالوز متاپولیک هیپوکالمیک، هیپوولمی، اوتوتوكسیسیتی و آرژی به سولفانامید (به صورت راش پوستی)
  - درمان هیپرکلسمی شامل انفوزیون مایع (نرمال سالین) به همراه فورسماید است.
  - نکات مهم در مورد دیورتیک های تیازیدی، به قرار زیر است:
    - سر دسته این گروه، هیدروکلروتیازید است.
    - تیازیدها، ناقل کلرید سدیم را در بخش های اولیه لوله پیچیده دیستال مهار می کنند.
    - کاربردهای تیازیدها عبارتند از: درمان فشارخون (کاربرد اصلی)، پیشگیری از ایجاد سنگ های کلسمی، درمان ادم، درمان دیابت بی مژه نفوژنیک
    - عوارض دیورتیک های تیازیدی عبارتند از: هیپوناترمی، هیپوکالمی، هیپرگلیسمی، هیپراوریسمی، هیپرلیپیدمی و آلکالوز متاپولیک
    - نکات مهم در دیورتیک های نگهدارنده پتاسیم به قرار زیر هستند:
      - اسپیرونولاکتون و اپلرونون آنتاگونیست فارماکولوژیک آلدوسترون در لوله های جمع کننده (CT) هستند.
      - یکی از مهمترین اندیکاسیون های اسپیرونولاکتون، آلدوسترونیسم (مثلًا در جریان سیروز) است.
      - اسپیرونولاکتون موجب اختلالات آندوکرین از جمله ژنیکوماستی و اثرات ضد آندروژنی می شود.
      - اپلرونون عارض آندوکرین کمتری دارد.
      - مهمترین عارضه این داروها، هیپرکالمی است.
    - مانیتور در درمان گلوكوم حاد و افزایش فشارخون داخل جمجمه به کاربرده می شود.
    - مهمترین عارضه جانبی داروهای SGLT2 از جمله امپاگلیفلوزین، افزایش ریسک عفونت ادراری است.
    - جهت درمان سندروم SIADH می توان از کونی و اپتان، تولواپتان و دمکلوسیکلین استفاده کرد.
    - ADH و دسموپرسین در درمان دیابت بی مژه با منشاء هیپوفیز (دیابت بی مژه مرکزی) مؤثر هستند، ولی بر روی دیابت بی مژه نفوژنیک اثری ندارند.

۴- لیتیوم، اثر آنتاگونیستی بر روی ADH دارد، ولی به این منظور تجویز نمی شود.

### ● مکانیسم عمل

- کونی و اپتان، ADH را توسط رسپتورهای V1a و V2 مهار می کند.
- تولواپتان، بلوك کننده انتخابی تر V2 بوده و تمایل کمتری به V1 دارد.
- دمکلوسیکلین و لیتیوم، اثر ADH در ایجاد کانال های آبی را مهار می کنند.

### ● کاربردهای بالینی

- ۱- سندروم ترشح نامتناسب (SIADH) که موجب احتباس شدید آب و هیپوناترمی خطرناک می شود، توسط برخی تومورها (کارسینوم Small cell ریه) ایجاد می شود. این سندروم را می توان با دمکلوسیکلین، کونی و اپتان و تولواپتان درمان کرد.
- ۲- کونی و اپتان و تولواپتان در برخی بیماران مبتلا به نارسایی قلبی همراه با هیپوناترمی (به صورت off-lable) به کار می رود.

### ● عوارض جانبی

- ۱- کونی و اپتان و تولواپتان در صورت اصلاح سریع هیپوناترمی موجب دمیلینیه شدن اعصاب می شوند که می تواند عوارض نورولوژیک جدی و خطرناکی ایجاد کند.
- ۲- کونی و اپتان ممکن است موجب واکنش در محل تزریق وریدی شود.
- ۳- دمکلوسیکلین (مانند سایر تتراسیکلین ها) سبب ضایعات استخوانی و دندانی می شود، لذا مصرف آن در کودکان زیر ۸ سال، ممنوع است.
- ۴- لیتیوم موجب دیابت بی مژه نفوژنیک می شود. از لیتیوم نباید در درمان SIADH استفاده شود.

**مثال** زن ۵۸ ساله ای که مبتلا به سرطان Small cell ریه است دچار کاهش اسمولالیته سرم و هیپوناترمی شده است؛ کدام دارو به تشکیل ادرار رفیق کمک نموده و در درمان SIADH به کار برد می شود؟  
(پره تست کاتزونگ - ترور)

الف) Desmopresin (ب) Mannitol (ج) Acetazolamide

د) Tolvaptan (ج) (الف) (ب) (ج) (د)

**PLUS**

Next Level

**یادم باشد که**

### GUILDELINE & BOOK REVIEW

۱- نکات مهم در مهار کننده های کربنیک آنپیدراز، عبارتند از:

• سر دسته این گروه، استازولامید است.

• این داروهای با ایجاد دیورز بی کربنات موجب ادرار قلیایی و اسیدوز متاپولیک می شوند.

• کاربردهای بالینی آن عبارتند از: گلوكوم حاد و شدید، بیماری کوهستان (صعود به ارتفاعات) و ادم همراه با آلکالوز متاپولیک شدید.

# هیستامین، سروتونین، داروهای مورد استفاده در چاقی و آلکالوئیدهای ارگوت

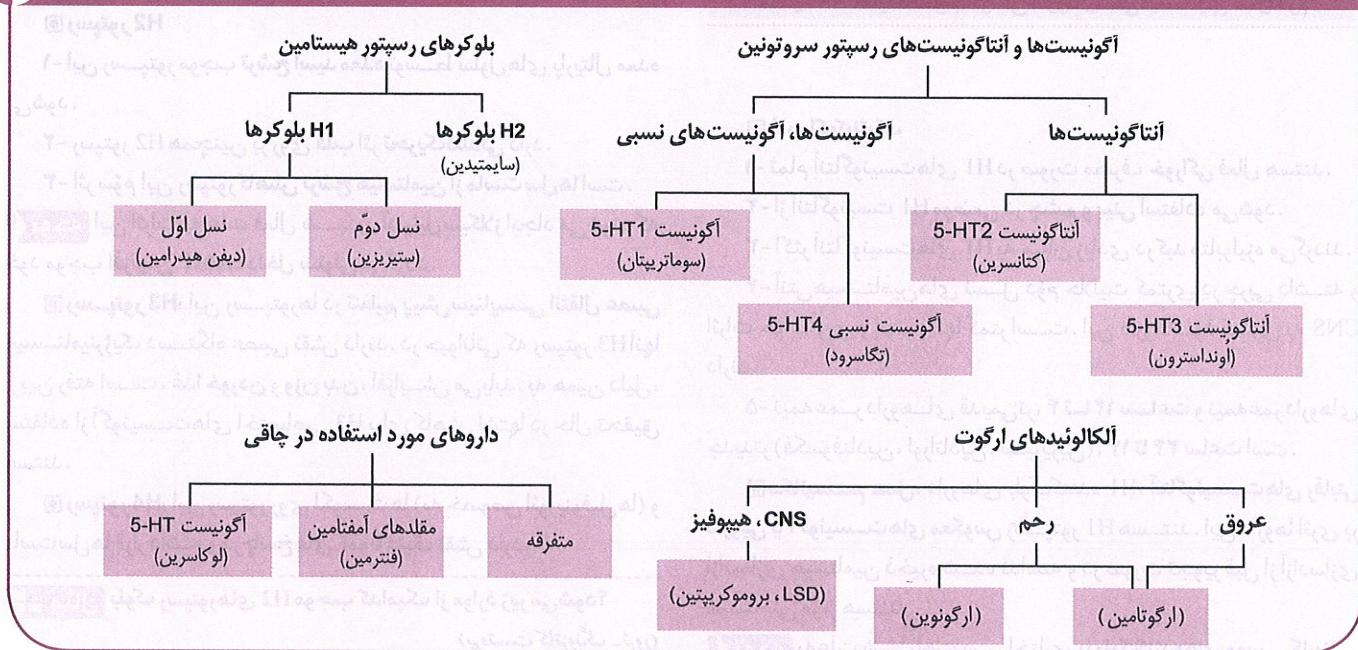
## آنالیز آماری سوالات فصل ۷

درصد سوالات فصل ۷ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۷۹٪

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- عوارض آنتی‌هیستامین‌های نسل اول و دوم، ۲- ریپتورهای سروتونین، ۳- کاربردهای بالینی آلکالوئیدهای ارگوت

## Preview



● تنظیم ترشح اسید معده: هیستامین نقش مهمی در تنظیم ترشح اسید معده دارد.

■ مسمومیت با هیستامین: ماهی‌هایی که به طور نامناسب ذخیره و نگهداری می‌شوند، مقدار زیادی هیستامین آزاد می‌کنند و مصرف این ماهی‌ها ممکن است مسمومیت شدید ناشی از هیستامین ایجاد کند (سمومیت *Scrombroid*).

■ تشخیص افزايش هیستامین: تولید بیش از حد هیستامین در بدن را می‌توان با سنجش متابولیت اصلی آن در ادرار یعنی ایمیدازول استیک اسید، تشخیص داد. یکی از بیماری‌های که موجب تولید بیش از حد هیستامین می‌شود، ماستوسمیتوز سیستمیک است.

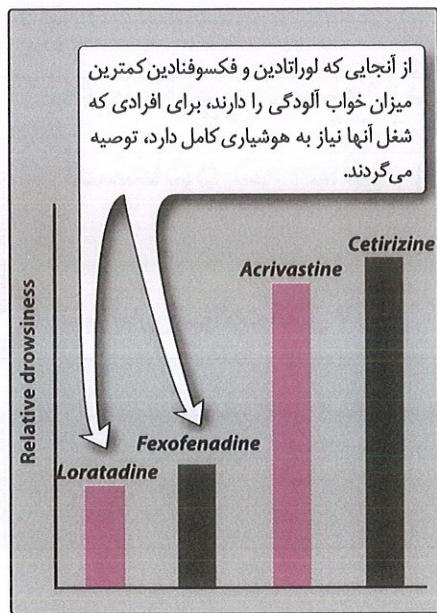
## هیستامین و آنتاگونیست‌های هیستامین

### هیستامین

■ هیستامین: هیستامین از اسید آمینه هیستیدین ساخته شده و در ماستسل‌ها و سلول‌های انتروکرومافین روده ذخیره می‌شود.

### اثرات هیستامین

● واکنش آرژیک سریع: در پاسخ به واکنش‌های آرژیک سریع (با واسطه IgE) هیستامین از ماستسل‌ها ترشح می‌شود. هیستامین نقش مهمی در رینیت فصلی (تب یونجه)، کهیرو و ادم آرژیونوروتیک دارد.



شکل ۱-۷. مقایسه خواب آلودگی داروهای آنتی‌هیستامینی نسل دوم

- تمام آنتاگونیست‌های H1 در صورت مصرف خوراکی فعال هستند.
- از آنتاگونیست H1 موضعی در چشم و بینی استفاده می‌شود.
- اکثر آنتاگونیست‌های H1 به میزان زیادی در گبد متاپولیزه می‌گردد.
- آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم دوم حلالیت کمتری در چربی داشته و اثرات خواب‌آوری و اتونوم آنها کمتر است. این داروها نفوذ کمتری به CNS دارند.
- نیمه‌عمر داروهای قدیمی تر، ۴ تا ۱۲ ساعت و نیمه‌عمر داروهای جدیدتر (فکسوفنادین، لوراتادین، ستیریزین)، ۱۲ تا ۲۴ ساعت است.

- **مکانیسم عمل**: داروهای بلوك‌کننده H1، آنتاگونیست‌های رقبه‌ی دارویی یا آگونیست‌های معکوس رسپتور H1 هستند. این داروها اثری بر آزادسازی هیستامین ذخیره شده نداشته و در صورت تجویز قبل از آزادسازی هیستامین مؤثر هستند.

- **توجه**: به علت شباهت ساختاری با بلوك‌کننده‌های موسکارینی و آلفابلوکرهای بسیاری از داروهای نسل اول، آنتاگونیست‌های قوی این رسپتورها نیز هستند. برخی از این داروها رسپتور سروتونین را نیز بلوك می‌کنند.
- **اثرات**: اکثر داروهای قدیمی تر نسل اول، سداتیو بوده و بعضی از داروهای نسل اول (نه همه آنها) در بیماری حرکت به کار می‌روند. بسیاری از بلوكرهای، بی‌حس‌کننده‌های موضعی قوی هستند.

- **کاربردهای بالینی**
  - **آلرژی نوع فوری**: یکی از کاربردهای اصلی آنتاگونیست‌های H1 درمان آلرژی نوع فوری (مانند تب یونجه و کهیر) است.
  - **بیماری حرکت (مسافرت)**: دیفن‌هیدرامین، دیمن‌هیدرینات، سیکلیزین، مکلیزین و پروماتازین در درمان بیماری مسافرت (حرکت) به کار می‌روند.

- **استفراغ پس از شیمی درمانی**: در درمان استفراغ پس از شیمی درمانی از دیفن‌هیدرامین استفاده می‌شود.

■ **اثرات هیستامین**: پاسخ سه‌گانه (Triple response) تظاهر کلاسیک اثرات هیستامین بر روی رسپتورهای H1 و H2 است. پس از تزریق داخل جلدی هیستامین، پاسخ سه‌گانه به صورت زیر تظاهر می‌یابد:

- ۱- یک نقطه قرمز رنگ کوچک در مرکز
- ۲- یک کهیر به دور نقطه قرمز رنگ
- ۳- یک ناحیه قرمز رنگ به دور کهیر

■ **کاربرد بالینی**: هیستامین در پژوهشی هیچ کاربردی ندارد ولی داروهایی که رسپتورهای H1 و H2 را بلوك می‌کنند، مهم هستند. آنتاگونیست‌های H3 و H4 هم اکنون وجود ندارند.

### رسپتورهای هیستامین

■ **رسپتور H1**: این رسپتورها در عضلات صاف قرار دارند و پاسخ آنها به صورت درد و خارش پوست، انقباض برونش و اتساع عروق هستند. اتساع عروق از طریق آزادسازی اکسید نیترویک (وابسته به هیستامین) صورت می‌گیرد.

- **نکته**: پیام‌رسان‌های ثانویه رسپتور H1 هیستامینی، IP3 و DAG هستند.
- **رسپتور H2**

۱- این رسپتور موجب ترشح اسید معده توسط سلول‌های پاریتال معده می‌شود.

۲- رسپتور H2 همچنین بر روی قلب اثر تحریک‌کننده دارد.

۳- اثر سوم این رسپتور کاهش ترشح هیستامین از ماستسل‌ها است.

■ **توجه**: این اثرات به علت فعل شدن آدنیلیل‌سیکلаз ایجاد می‌شوند که خود موجب افزایش cAMP داخل سلولی می‌گردد.

■ **رسپتور H3**: این رسپتورها در تنظیم پیش‌سیناپسی انتقال عصبی هیستامین‌زیک دستگاه عصبی نقش دارند. در حیواناتی که رسپتور H3 آنها از بین رفته است، غذا خوردن و وزن بدن، افزایش می‌یابد. به همین دلیل، استفاده از آگونیست‌های اختصاصی H3 برای کاهش اشتها در حال تحقیق هستند.

■ **رسپتور H4**: این رسپتور روی لکوسیت‌ها (به خصوص اوزینوفیل‌ها) و ماستسل‌ها قرار داشته و در پاسخ‌های کموتاکتیک نقش دارد.

- **مثال بلوک رسپتورهای H2**: موجب کدامیک از موارد زیر می‌شود؟
  - (پرتوست کاتزونگ - ترورو)
  - (الف) افزایش cAMP در عضله قلبی
  - (ب) کاهش cAMP در مخاط معده
  - (ج) افزایش IP3 در پلاکت
  - (د) افزایش IP3 در عضله صاف

(الف) ب (ج) د (ب) (د)

### آنتاگونیست‌های رسپتور H1

#### داروهای نسل اول

■ **داروهای قدیمی تر**: دیفن‌هیدرامین یک داروی نسل اول قدیمی بوده که موجب خواب آلودگی (سدیشن) و بلوك اتونوم می‌شود.

■ **داروهای جدیدتر**: داروهای جدیدتر که خواب آلودگی کمتری ایجاد نموده و اثر اتونومیک کمتری دارند، عبارتند از: کلرفنیرامین و سیکلیزین.

■ **داروهای نسل دوم**: داروهای نسل دوم فاقد اثر خواب آلودگی و اتونوم بوده و عبارتند از: فکسوفنادین، لوراتادین و ستیریزین (شکل ۱-۷).



شکل ۷-۲. بعضی از عوارض داروهای آنتی‌هیستامینی نسل اول

**مثال** مصرف توأم کتوکونازول به همراه کدام داروی آنتی‌هیستامین H1 موجب بروز عوارض جانبی خطناک (آریتمی‌های کشنده) خواهد شد؟  
(پرانتزی - اسفند ۷۸)

- الف) پرومتازین  
ب) ترفنادین  
ج) دیفن‌هیدرامین  
د) رانیتیدین

الف ب ج د



## آناتوگنیست‌های رسپتور H2

## ■ طبقه‌بندی

۱- سرگروه این داروها، سایمیتیدین است.

۲- رانیتیدین، فاموتیدین، نیزاتیدین سایر داروهای این گروه بوده که عوارض جانبی کمتری دارند.

## ■ فارماکوکینتیک

۱- نیمه عمر این داروها، ۱ تا ۳ ساعت و طول اثر آنها، ۱۲ تا ۲۴ ساعت است.  
۲- چون H2 بلوکرها، غیرتوكسیک هستند، می‌توان از دوزهای بالای آنها استفاده کرد.

**■ مکانیسم و اثرات:** موجب بلوک فارماکولوژیک برگشت پذیر در رسپتور H2 می‌شوند. اثر این داروها، کاهش ترشح اسید معده است.

## ■ کاربردهای بالینی

**● بیماری پیتیک:** در درمان بیماری پیتیک به ویژه زخم دودنوم به کاربرده می‌شوند.

● **پیشگیری از تهوع صبحگاهی در حاملگی:** دوکسی‌لامین در ترکیب (Morning Sickness) با پریدوکسین برای پیشگیری از تهوع صبحگاهی (Morning Sickness) در حاملگی استفاده می‌شود.

● **اثرات خواب آوری:** گاهی از اثرات جانبی H1 بلوکرها نسل اول به صورت درمانی استفاده می‌شود (به طور مثال استفاده از این داروها به عنوان داروهای خواب آور).

## ■ عوارض جانبی

۱- خواب آلوگی از عوارض شایع (به خصوص دیفن‌هیدرامین و پرومتازین) بوده و این داروها قبل از کار با ماشین آلات نباید استفاده شوند.

۲- اثرات آنتی‌موسکارینی مثل خشکی دهان و تاری دید در برخی از داروهای نسل اول دیده می‌شوند.

۳- به علت بلوک آلفا، هیپوتانسیون اوتواستاتیک ممکن است رخ دهد (به ویژه در پرومتازین).

## ■ تداخلات دارویی

۱- داروهای نسل قدیم، با داروهای خواب آور دیگر، مثل بنزودیازپین‌ها و الكل، تداخل دارند.

۲- داروهای مهارکننده متابولیسم کبدی، مثل ضدقارچ‌های آزول، در متابولیسم ترفنادین و استمیزول اختلال ایجاد کرده و موجب آریتمی مرگبار می‌شوند.

■ **مثال** کدامیک از گزینه‌های زیر در درمان **بینیت آرژیک** استفاده شده و خواب آلوگی کمتری ایجاد می‌کند؟

(پرانتزی شهریور ۹۱ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- الف) بتاماتazon  
ب) هیدروکسی زین  
ج) دیفن‌هیدرامین  
د) لوراتادین

الف ب ج د

■ **مثال** کدام آنتی‌هیستامین زیر اثر خواب آوری بیشتری دارد؟  
(پرانتزی اسفند ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) لوراتادین  
ب) ستیریزین  
ج) پرومتازین  
د) فکسوفنادین

الف ب ج د

■ **مثال** کدام داروی آنتی‌هیستامین، در پیشگیری از بیماری حرکت (آریتمی) بیشتری دارد؟  
(پرانتزی شهریور ۹۰ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- الف) پرمتازین  
ب) لوراتادین  
ج) فکسوفنادین  
د) فکسوفنادین

الف ب ج د

■ **مثال** کدام داروی آنتی‌هیستامین، در پیشگیری از بیماری حرکت (آریتمی) بیشتری دارد؟  
(پرانتزی شهریور ۹۰ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- الف) پرمتازین  
ب) لوراتادین  
ج) فکسوفنادین  
د) فکسوفنادین

الف ب ج د

■ **مثال** کدام داروهای زیر عوارض آنتی‌موسکارینی کمتری ایجاد می‌کند؟  
(پرانتزی شهریور ۹۳ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- الف) دیفن‌هیدرامین  
ب) لوراتادین  
ج) سیپروهپتادین  
د) پرومتازین

الف ب ج د

● **تومور کارسینوئید:** رسپتور 5-HT2-5 واسطه برخی از علائم تومور کارسینوئید مانند اتساع عروق، اسهال و انقباض برونشی ها است. تومور کارسینوئید، سروتونین تولید می کند.

● **درمان چاقی:** رسپتور C-5-HT2 در CNS موجب کاهش اشتها شده که از این خاصیت در درمان چاقی استفاده می شود.

■ **رسپتورهای 5-HT3:** این رسپتورها در CNS بویژه در ناحیه کمورسپتور و مرکز استفراغ در اعصاب محیطی حسی و انتریک (روده ای) یافت می شوند.

■ **رسپتورهای 5-HT4:** این رسپتورها در مجاوری گوارشی وجود داشته و نقش مهمی در حرکت روده دارند.



### کاربردهای بالینی

■ **سروتونین:** سروتونین، هیچ کاربرد بالینی ندارد ولی برخی از آگونیست های سروتونین مفید هستند.

■ **آگونیست های 5-HT1D/1B:** سردسته این گروه، سوماترپیتان است. ناراترپیتان و سایر "تریپیتان ها" مشابه سوماترپیتان هستند.

۱- سوماترپیتان به صورت خوارکی و داخل بینی به کار برد می شود.

۲- سوماترپیتان و سایر تریپیتان ها، خط اول درمان حملات میگرن و سردرد کلاستر هستند.

■ **آگونیست های 5-HT2C:** لورکاسرین رسپتورهای CNS را فعال کرده و به طور متوسط اشتها را کاهش می دهد. لورکاسرین جهت درمان چاقی تأیید شده است.

!**توجه** داروهای قدیمی تر مانند فنفلورامین و دکسفنفلورامین به علت هیپر تانسیون ریوی و آسیب به دریچه های قلبی از بازار جمع آوری شده اند.

■ **آگونیست های نسبی 5-HT4:** تگاسرود در کولون به عنوان آگونیست سروتونین عمل می کند. این دارو جهت بیوست مزمун به کار می رود، اما به علت عوارض قلبی - عروقی، مصرف این دارو محدود شده است.

■ **مهارکننده های باز جذب سروتونین (SSRI):** از مهمترین داروهای ضد افسردگی هستند.

■ **مثال اثر ضدمیگنی:** کدام داروی زیر از طریق تحریک رسپتور سروتونینی اعمال می شود؟ (پرانتزی شهریور ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

(a) سوماترپیتان  
(b) برومکریپتین  
(c) ارگوتامین  
(d) اندانسترون

(الف) (ب) (ج) (د)



### سندروم های هیپر ترمیک

سروتونین و آگونیست های 5-HT می تواند با ایجاد تداخلات دارویی موجب تب بالا، اثر برروی عضلات اسکلتی و اختلالات قلبی - عروقی شوند. این سندروم ها در جدول ۱-۷ آورده شده اند و گاهآمازگ آور هستند.



### آتناگونیست های سروتونین

#### انواع

● **بلوک کننده های 5-HT2:** کتانسیرین، فنوكسی بنزامین و سپیروهپتادین

● **بلوک کننده های 5-HT3:** اندانسترون، گرانیسترون، دولاسترون و الوبسترون

۱- زخم حاد با مصرف دارو، ۲ تا ۳ بار در روز؛ درمان می شود.

۲- پیشگیری از عود زخم دئودنوم با مصرف داروشی یک عدد امکان پذیر است.

● **سندروم زولینگر-الیسون:** H2 بلوکرها در درمان سندروم زولینگر-

الیسون که با ترشح شدید اسید، زخم پیتیک راجعه، خونریزی گوارشی و اسهال ظاهر می یابد، مؤثر هستند.

● **GERD:** H2 بلوکرها در درمان رفلاکس معده به مری به کار می روند.

● **پیشگیری از زخم معده در بیماران بستری در ICU:** H2 بلوکرها وریدی در پیشگیری از اروزیون، زخم معده و خونریزی استرسی در بیماران بستری در ICU مؤثر هستند.

### عوارض

۱- سایمیتیدین مهارکننده قوی آنزیم های کبدی بوده و اثرات آنتی آندروژنی قابل توجهی (در دوزهای بالا) دارد.

۲- رانیتیدین اثر کمتری بر روح متابولیسم داروها در کبد داشته و فقد اثرات آنتی آندروژنی است.

!**توجه** رانیتیدین و سایر آتناگونیست های رسپتور H2 هیچ اثر آندوکرینی ندارند.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر موجب مهار آنزیم های میکروزومال کبدی (پرانتزی - اسفند ۱۴۰۴) می گردد؟

- (الف) سایمیتیدین  
(ب) فنوباریتال  
(د) فنی توئین  
(ج) ریفامپین

الف ب ج د

### سروتونین (5-HT) و آگونیست های سروتونین

### سروتونین (5-HT) و هیدروکسی تریپتامین (5-HTT)

■ **سروتونین:** سروتونین از تریپتوفان ساخته می شود و در سلول های انترکوکرومافین روده، نورون های CNS و دستگاه عصبی گوارشی ذخیره می شود.

■ **تشخیص افزایش سروتونین:** افزایش سروتونین (مثلاً در سندروم کارسینوئید) را می توان با اندازه گیری 5-هیدروکسی ایندول استیک اسید (5-HIAA) در ادرار تشخیص داد.

■ **آگونیست ها و آتناگونیست های سروتونین:** در بین آگونیست های سروتونین، 5-HT4، 5-HT2، 5-HT1D/1B، 5-HT4، 5-HT2، 5-HT3 و 5-HT3 اثر می گذارند. آتناگونیست های سروتونین روی رسپتورهای 5-HT2 و 5-HT3 اثر می گذارند.

### رسپتورهای سروتونین

■ **رسپتورهای 5-HT1:** این رسپتورها در مغز بیش از سایر نقاط بدن اهمیت دارند و با افزایش هدایت پتاسیم موجب مهار سیناپسی می شوند.

■ **رسپتورهای 5-HT2:** این رسپتورها هم در مغز و هم در بافت های محیطی اهمیت دارند و موجب تحریک سیناپسی در CNS و انقباض عضلات صاف (روده، برونشیول، رحم، عروق خونی) یا شل شدن عضلات صاف (عروق) می شوند.

## جدول ۱-۷. ویژگی‌های سندروم سروتوئین و سایر سندروم‌های هیپرقرمیک

سندرم سروتونین	داروهای ایجادکننده	علائم بالینی	درمان <sup>۱</sup>
SSRIها، ضدفسرگی‌های نسل دوم، داروهای هیپرترومی، هیپرفلکسی، ترسور، کلونوس، آرامبخشی (بنزودیازپین‌ها)، ایجاد فلخ، MAOI، لینزویلید، تراسادول، مپریدین، فنتانیل، هیپرتانسیون، افزایش صدای‌های روده‌ای، اسهال، ایتوپابیسون و فنتیلاسیون <sup>۱</sup> ، اوندانسترون، سوماتریتان، MDMA، LSD، میدریان آزیتامیون، کوم؛ آغاز در طی چند ساعت پلک رسپتورهای HT2-5 با سیپروهپتادین یا جینسینگ، John's wort	هیپرترومی، هیپرفلکسی، ترسور، کلونوس، آرامبخشی (بنزودیازپین‌ها)، ایجاد فلخ، لینزویلید، تراسادول، مپریدین، فنتانیل، هیپرتانسیون، افزایش صدای‌های روده‌ای، اسهال، ایتوپابیسون و فنتیلاسیون <sup>۱</sup> ، اوندانسترون، سوماتریتان، MDMA، LSD، میدریان آزیتامیون، کوم؛ آغاز در طی چند ساعت پلک رسپتورهای HT2-5 با سیپروهپتادین یا جینسینگ، John's wort	هیپرترومی، هیپرفلکسی، ترسور، کلونوس، آرامبخشی (بنزودیازپین‌ها)، ایجاد فلخ، لینزویلید، تراسادول، مپریدین، فنتانیل، هیپرتانسیون، افزایش صدای‌های روده‌ای، اسهال، ایتوپابیسون و فنتیلاسیون <sup>۱</sup> ، اوندانسترون، سوماتریتان، MDMA، LSD، میدریان آزیتامیون، کوم؛ آغاز در طی چند ساعت پلک رسپتورهای HT2-5 با سیپروهپتادین یا جینسینگ، John's wort	هیپرترومی، هیپرفلکسی، ترسور، کلونوس، آرامبخشی (بنزودیازپین‌ها)، ایجاد فلخ، لینزویلید، تراسادول، مپریدین، فنتانیل، هیپرتانسیون، افزایش صدای‌های روده‌ای، اسهال، ایتوپابیسون و فنتیلاسیون <sup>۱</sup> ، اوندانسترون، سوماتریتان، MDMA، LSD، میدریان آزیتامیون، کوم؛ آغاز در طی چند ساعت پلک رسپتورهای HT2-5 با سیپروهپتادین یا جینسینگ، John's wort
سندرم نورولیپتیک بد خیم	داروهای آنتی‌سایکوتیک بلوك‌کننده D2	هیپرترومی، پارکینسونیسم حاد شدید؛ دی芬‌هیدرامین (رژیقی)، خنک کردن بیمار اگر هیپرتانسیون، صدای‌های روده‌ای طبیعی یا کاهش درجه حرارت بدن خیلی بالا باشد، آرامبخشی با یافته، آغاز در طی ۱ تا ۳ روز بنزودیازپین‌ها	هیپرترومی، پارکینسونیسم حاد شدید؛ دی芬‌هیدرامین (رژیقی)، خنک کردن بیمار اگر هیپرتانسیون، صدای‌های روده‌ای طبیعی یا کاهش درجه حرارت بدن خیلی بالا باشد، آرامبخشی با یافته، آغاز در طی ۱ تا ۳ روز بنزودیازپین‌ها
هیپرترومی بد خیم	داروهای بیهودشی استنشاقی، سوکسینیل‌کولین	هیپرترومی، رژیدیتیسی عضلانی، هیپرتانسیون، دانترولن، خنک کردن بیمار تاکی کارده؛ آغاز در طی چند دقیقه	هیپرترومی، رژیدیتیسی عضلانی، هیپرتانسیون، دانترولن، خنک کردن بیمار تاکی کارده؛ آغاز در طی چند دقیقه

۱- داروهایی، که موجب این سندروم شده‌اند را سریعاً قطع نمائید.

۲- درمان‌های خط اول به صورت **Bold** تایپ شده‌اند. MAOI، مهارکننده مغایمین اکسیدای؛ SSRI، مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین

## مثال آنتاگونیست‌های کدامیک از رسپتورهای سروتونین دارای اثرات خود تهمیع و استفاغ هستند؟

- ٥-HT2 ب ) ٥-HT1 الف )  
٥-HT4 د ) ٥-HT3 ج )

الف ب ح د

**مثال** این دارو با مهار گیرندهای سروتونینی 5-HT3، اثر درمانی مؤثری در توقف استفراغ ناشی از شیمی درمانی دارد؟

- الف) اسکوپولامین (پرسری سہریز، ۱۷- حصب، سسو)  
 (ج) درونابینول (د) اپریتانت (ب) اوندانسترون

الف ب ج د

■ **اپیدمیولوژی:** در طی دهه گذشته، بخش قابل توجهی از مردم جهان

□ اهمیت: افزایش وزن دیسک اختلالات زیر را بالا می برد:

- ١- سندروم متابوليک
  - ٢- دیابت نوع ٢

۱- بیمه‌داری سالی بی‌بی - گروپی **کنترل اشتها و وزن**: کنترل فیزیولوژیک و رفتاری اشتها و وزن مولتی-فکتوریال بوده و ریستورهای هیستامین و HT-5-HT آن نقش دارند.

■ آگونیست‌های 5-HT2C: تنها آگونیست 5-HT2C مورد تائید جهت درمان چاقی، لورکاسین‌ین است. این داروها، عوارض قلیی و ریوی قابل توجهی دارند.

■ **داروهای مقلد آمفاتامین:** داروهای مقلد آمفاتامین مانند فنترمنین هنوز به طور گستردگایی برای کنترل اشتها استفاده می‌شوند ولیکن براساس شهاده بالینی، کارا، آنها محدود و گذرا است.

## □ مکانیسم و اثرات

## ● بلوک کننده های 5-HT2

۱- آناتاگونیست‌های رقبه‌ی: کتابسرین و سیپروهپتادین، آناتاگونیست‌های قاته، فارکولوژیک (ستور ۵-HT2) هستند.

۲- آنتاگونیست غیرقابل بازگشت: فنوكسیبنزامین، بلوک کننده غیرقابل بازگشت، است. 5-HT2.

۳- داروهای زیر بلوک کننده‌های غیراختصاصی بوده و علاوه بر رسپتور 5-HT2 بر سایر رسپتورها نیز تأثیر دارند:

الف) بلوک رسپتور الگا: کتانسربن، فنوکسی بنزامین  
ب) بلوک رسپتور H1: سیپروهپتادین

● **بلوک کننده‌های 5-HT3:** آوندانسترن، گرانیسترون و دولاسترون،  
بلوک کننده‌های انتخابی رسپتور 5-HT3 بوده و ضد استفراغ هستند.

## نوجہ الوســترون نیز

● **ضداستفراغ: اوندنسترون، گرانیسترون، دولاسترون، 5-HT3 را**  
بلوک می‌کند و خاصیت ضداستفراغ در مرکز ضداستفراغ ناحیه Postrema بصل النخاع دارد.

- **ضدفشارخون:** کتانسرين، ضدفشارخون است.
- **تومور کارسینوئيد:** کتانسرين، سیپروهپتادین و فنوكسی بنزامین (به کار کشیده) است.

● استفراغ پس از شیمی درمانی و پس از جراحی: اوندانسترون در صورت نکی یا در ریخت با هم) در رمان نومور دارسیستویید به مارسی روده.

- **سندرم روده تحریک‌پذیر آلوستترون** در درمان سندرم روده درمان اسکریپ پس از سیمی درمانی و جراحی به تار می‌رود.

## عوارض □

- ۱- عوارض جانبی کتانسیرین به علت بلوک گیرنده‌های آلفا و H1 است.
  - ۲- دولاسترون موجب طولانی شدن QT و QRS در ECG شده و نباید در مبتلایان به بیماری قلبی استفاده شوند.
  - ۳- آونداسترون، گرانیسترون و دولاسترون موجب اسهال و سردرد می‌شوند.
  - ۴- آلوسترون در برخی بیماران موجب بیوست شدید شده و ممکن است عوارض کشنده روده‌ای ایجاد هستند.

## جدول ۷-۲. داروهای ضدچاقی و اثرات آنها

دارو	گروه دارویی	مهارکننده لیپاز گوارشی	کاهش جذب چربی	مکانیسم عمل احتمالی	دوز	عوارض
ارلیستات	لیراگلوتاید	آگونیست ۱	کاهش اشتها	کاهش جذب چربی	۶۰-۱۲۰ mg سه بار در روز خوراکی	کاهش جذب ویتامین های محلول در چربی، نفخ، بی اختیاری مدفع
لورکاسرین	آگونیست ۵-HT ۲C	آگونیست	کاهش اشتها	کاهش اشتها	۳ mg در روز زیر جلدی	تهوع، استفراغ، پانکراتیت
نالتروکسان/بوپروپیون	آگونیست اوپیوئید + ضدافسردگی	آگونیست	کاهش اشتها	کاهش اشتها	۱۰ mg دو بار در روز خوراکی	سردرد، تهوع، خشکی دهان، سرگیجه، بیوست
فیترمین	سمپاتومیمتیک	ترشح نوراپی نفرین در CNS	ترشح نوراپی نفرین در CNS	ترشح نوراپی نفرین در CNS	۳۶۰ mg / ۳۲ mg سه بار در روز خوراکی	افزایش فشارخون و ضربان قلب، آریتمی، بی خوابی، اضطراب
فیترمین/توبیرامات	سمپاتومیمتیک + داروی ضدتشنج	ترشح نوراپی نفرین به علاوه مکانیسم ناشناخته	ترشح نوراپی نفرین به علاوه مکانیسم ناشناخته	۱۵ mg / ۷۵ mg / ۷۵ mg / ۹۲ mg / ۹۲ mg	بی خوابی، سرگیجه، تهوع، پاراستزی، اختلالات چشایی	

## کاربردهای بالینی

## ■ میگرن

● **درمان:** در گذشته، ارگوتامین اساس درمان حمله حاد میگرن بوده و هنوز در ترکیب با کافئین استفاده می شود. هم اکنون تریپیتان ها (مانند سوماتریپیتان) به علت توکسیسیته و عوارض کمتر، داروهای ارجح در میگرن هستند.

● **پیشگیری:** متی سرژید، دهیدروارگوتامین و ارگونوین برای پیشگیری از میگرن استفاده می شوند (متی سرژید از بازار دارویی آمریکا جمع آوری شده است).

■ **خونریزی زایمانی:** ارگونوین و ارگوتامین برای کاهش خونریزی پس از زایمان مؤثر بوده و با ایجاد انقباضات قوی و طولانی، خونریزی را کاهش می دهند ولیکن این داروها باید قبل از خروج جفت تجویز شوند.

■ **هیپرپرولاکتینی و پارکینسونیسم**  
 ۱- برومومکریپتین، پرگولید و کابرگولین ترشح پرولاکتین را کم می کنند (پرگولید از بازار دارویی آمریکا جمع آوری شده است).  
 ۲- برومومکریپتین، سایز تومور هیپوفیزرا نیز کاهش می دهد.  
 ۳- برومومکریپتین و کابرگولین در درمان هیپرپرولاکتینی و آکرومگالی استفاده می شوند.

۴- برومومکریپتین و کابرگولین در درمان بیماری پارکینسون به کار می روند ولی سایر داروها ارجح هستند.

■ **مثال اثر تحریکی و انقباضی رحم در کدامیک از مشتقات ارگوت بیشتر است؟** (دستیاری - اردیبهشت ۹۷)

- الف) ارگوتامین  
 ب) برومومکریپتین  
 ج) ارگونوین  
 د) متی سرژید

الف ب ج د

## عوارض جانبی

## ■ عوارض عروقی

● **ایسکمی و گانگرن:** انقباضات عروقی شدید و طولانی سبب ایسکمی و گانگرن می شود. نیتروپروپاپلی مژترین آنتی دوت است.

## آلالوئیدهای ارگوت

## طبقه بندی و اثرات

■ **مکانیسم عمل:** اکثر این داروها، آگونیست نسبی آدنورسپتورهای آلفا و رسپتورهای سروتونینی (5-HT<sub>2</sub>) بوده و برخی از این داروها، آگونیست قوی رسپتور دوپامین هستند.

■  **تقسیم بندی و اثرات:** این ترکیبات براساس عضو هدف به ۳ دسته تقسیم می شوند:

● **عروق:** این داروها با واسطه رسپتورهای آلفا می توانند موجب انقباض عروقی شدید و طولانی مدت شوند. مصرف بیش از حد این ترکیبات می تواند موجب ایسکمی و گانگرن اندام های ایجاد شود. از آنجایی که این داروها آگونیست نسبی هستند ممکن است اثرات آلفا آگونیستی سمپاتومیمتیک ها را بلوک کنند. ارگوتامین ممکن است موجب پدیده Epinephrine reversal شود.

● **رحم:** سرdestه این داروهای ارگوت، به ویژه در نزدیک زایمان موجب انقباض قوی در رحم می شوند. سرdestه این داروهای ارگونوین است.

۱- در زمان حاملگی، این انقباضات موجب ختم حاملگی و سقط می شوند.  
 ۲- در ابتدای بارداری (و در رحم غیرباردار)، دوزهای بالاتری از آلالوئیدهای ارگوت جهت ایجاد انقباض رحمی لازم است.

## ● مغز

۱- **توهه:** ایجاد توهه با ارگوت های طبیعی و LSD، رایج ولی در استفاده از مشتقات درمانی ارگوت، ناشایع است.

● **توهه هر چند LSD، بلوک کننده قوی 5-HT<sub>2</sub> در بافت های محیطی است، اثرات آن در CNS بواسطه اثرات آگونیستی بر روی رسپتورهای دوپامینی است.**

۲- **مهار ترشح پرولاکتین:** در هیپوفیز برخی از آلالوئیدهای ارگوت، خاصیت مشابه آگونیست های دوپامینی داشته و ترشح پرولاکتین را مهار می کنند. برومومکریپتین و پرگولید از قوی ترین مشتقات نیمه مصنوعی ارگوت هستند؛ این داروها آگونیست D<sub>2</sub> دوپامین در هیپوفیز و گانگیون بازالت هستند.

- ۷- سایمیتیدین، مهارکننده قوی آنزیم‌های کبدی بوده و اثرات آنتی‌آندروژنی دارد.
- ۸- علائم و نشانه‌های تومور کارسینوئید به علت ترشح سروتونین بوده و شامل موارد زیر است:
- (الف) اتساع عروق
  - (ب) اسهال
  - (ج) انقباض برونش
- ۹- سوماتریپتان آگونیست رسپتور سروتونینی 5HT1D/1B بوده و در درمان حملات میگرن و سردرد کلاستره کاربرد می‌شود.
- ۱۰- لورکاسرین آگونیست 5-HT2C بوده و با کاهش اشتها در درمان چاقی به کاربرد می‌شود.
- ۱۱- تگاسرود آگونیست نسبی 5-HT4 بوده و جهت درمان بیوست به کار می‌رود، اما به علت عوارض قلبی - عروقی مصرف آن محدود شده است.
- ۱۲- اوندانسترن بلوککننده رسپتور 5-HT3 بوده و درمان استفراغ (به ویژه استفراغ بعد از شیمی درمانی) به کار می‌رود.
- ۱۳- ارگونوین با ایجاد انقباضات قوی رحمی برای کاهش خونریزی پس از زایمان استفاده می‌شود.
- ۱۴- برومکرپتین یک آگونیست دوپامین بوده که ترشح پرولاکتین را در مبتلایان به پرولاکتینوما سرکوب می‌کند.
- ۱۵- برای رفع اسپاسم و انقباض عروقی ناشی از ترکیبات ارگوت از نیتروپروپوپرید سدیم استفاده می‌شود.

● **هیپرپلازی بافت همبند:** مصرف طولانی مدت مشتقات ارگوت می‌تواند موجب هیپرپلازی بافت همبند شود. فیبروپلازی ممکن است در رتروپریتوئن، رتروپریورال و ساب‌اندوکاردیال رخ داده و موجب هیدروفنرزو و اختلال دریچه‌ای و هدایتی قلب شود.

■ **عوارض گوارشی:** در بسیاری از بیماران، آلالکالوئیدهای ارگوت موجب عوارض گوارشی مثل تهوع، استفراغ و اسهال می‌شوند.

■ **عوارض رحمی:** آلالکالوئیدهای ارگوت موجب انقباضات شدید رحمی می‌شوند و با پیشرفت حاملگی، حساسیت رحم به آلالکالوئیدهای ارگوت افزایش می‌یابد.

! **توجه** هر چند سقط ناشی از آلالکالوئیدهای ارگوت برای میگرن بسیار نادر است ولیکن توصیه به منع مصرف یا استفاده محتاطانه از این داروها در حاملگی شده است.

■ **عوارض CNS:** توهمات شبیه سایکوز در مصرف LSD به طور شایع دیده شده است.

■ **مثال** خانم ۳۳ ساله‌ای برای سقط از ارگوتامین استفاده کرده است. او با درد شدید هردو پا به اورژانس مراجعه کرده است. در معاینه، پاهای وی سرد و رنگ پریده است و نبض دیستال شریانی لمس نمی‌شود. کدامیک از داروهای زیر بیشترین اثر را برای درمان وازواسپاسم ناشی از آلالکالوئیدهای ارگوت دارد؟ (پره تست کاترونگ - ترور)

- (الف) کاتانسین  
(ب) نیتروپروپوپرید سدیم  
(ج) سوماتریپتین  
(د) برومکرپتین

الف ب ج د

**ویدئوهای آموزش پزشکی در دست تعمیر**

**MEDICAL EDUCATION UNDER CONSTRUCTION**

**هم اکنون در آپارات**

[www.aparat.com/kaci](http://www.aparat.com/kaci)

**PLUS**  
Next Level

**یادم باشد که**

**GUIDELINE & BOOK REVIEW**

۱- رسپتور H1 در عضلات صاف قرار دارد و پاسخ آن به صورت درد و خارش پوست، انقباض برونش و اتساع عروق است.

۲- رسپتور H2 با فعال کردن آننیلیل سیکلаз موجب افزایش cAMP داخل سلولی می‌شود. این رسپتور موجب ترشح اسید معده می‌گردد.

۳- رسپتور H3 در تنظیم پیش سیناپسی انتقال عصبی هیستامینرژیک دستگاه عصبی نقش دارد.

۴- آناتاگونیست رسپتور H1 نسل دوم فاقد اثرات خواب‌آورده و اتونوم هستند، این داروها عبارتند از:

(الف) فکسوفنادین

(ب) لوراتادین

(ج) ستیریزین

۵- دیفن‌هیدرامین، دیمن‌هیدرینات، سیکلیزین، مکلیزین و پرومترازین در درمان بیماری حرکت به کاربرده می‌شوند.

۶- داروهای مهارکننده متاپولیسیم کبدی، مثل ضدقارچ‌های آزول در متاپولیسیم ترفنادین و استمیزول اختلال ایجاد کرده و موجب آریتمی مرگبار می‌شوند.

# دارو درمانی آسم و COPD

## آنالیز آماری سوالات فصل ۸

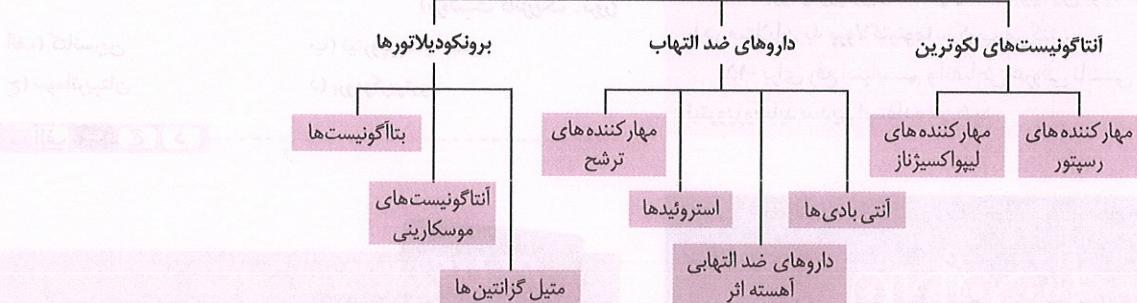
درصد سوالات فصل ۸ در ۲۰ سال اخیر: ۴۶٪

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

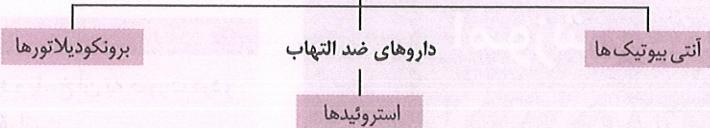
- ۱- آگونیست‌ها، ۲- آنتاگونیست‌های موسکارینی، ۳- نقس کورتیکواستروئیدها در درمان آسم، ۴- تئوفیلین، ۵- کرومولین و ندوکرومیل

## Preview

### داروهای مورد استفاده در آسم



### داروهای مورد استفاده در COPD



صرف سیگار) را مبتلا می‌سازد. علائم حملات Exacerbation مانند ویز، تنگی نفس و سرفه اغلب توسط عفونت‌های تنفسی فوقانی تحریک می‌شوند (مثل آسم). COPD بیشتر با التهاب نوتروفیلی همراه است تا اوزیتوفیلی.

**توجه!** COPD با برونوکودیلاتورها به صورت ضعیفی برگشت پذیر بوده و کمتر از آسم به کورتیکواستروئیدها پاسخ می‌دهد.

## فیزیوپاتولوژی

آسم: آسم با التهاب راه‌های هوایی و حملات برگشت پذیر برونوکواسپاسم مشخص می‌شود.

● **پاسخ زودرس (انقباض برونش‌ها و افزایش ترشحات):** علت برونوکواسپاسم در آسم، ترشح می‌یاتورها از ماست سل‌های حساس شده توسط IgE است. این می‌یاتورها عبارتند از: لکوتین‌های LTC4، LTD4، تریپتاز، هیستامین و پروستاگلاندین D2

● **پاسخ دیررس (التهاب):** می‌یاتورهای کموتاکتیک (مانند LTB4)، سلول‌های التهابی را به سمت معباری هوایی جذب کرده و سیتوکین‌ها و آنزیم‌های متعددی ترشح شده که موجب التهاب می‌شوند.

**COPD**: COPD با آسیب دائمی معابری هوایی و پارانشیم ریه مشخص می‌شود. COPD بیشتر افراد مسن (به ویژه افراد با سابقه طولانی



## استراتژی درمان آسم

■ **داروهای مفید در آسم:** داروهای مفید در آسم، عبارتند از: برونوکودیلاتورها (شل‌کننده‌های عضلات صاف) و داروهای ضد التهابی

■ **درمان آسم حاد:** برونوکواسپاسم حاد باید به سرعت توسط برونوکودیلاتورها درمان شود. از جمله این داروهایی می‌توان به  $\beta_2$  آگونیست‌ها، آنتاگونیست‌های موسکارینی و تئوفیلین اشاره کرد.



■ **مثال** کدام از داروهای زیر از طریق افزایش قدرت انقباضی دیافراگم موجب بهبود عملکرد ریوی در بیماران مبتلا به COPD می‌شود؟

(پرانتزی شهربور ۹۱ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

- الف) سالبوتامول  
ب) تئوفیلین  
ج) فلوتیکازون  
د) ایپراتروپیوم

الف ب ج د

■ **مثال** مصرف بیش از حد کدامیک از داروهای ضدآسم زیرمی‌تواند موجب حملات صرعی (تشنج) شود؟ (دستیاری - اردیبهشت ۹۴)

- الف) تئوفیلین  
ب) پردنیزولون  
ج) سالبوتامول  
د) ایپراتروپیوم

الف ب ج د

## متیل‌گزانتین‌ها

■ **انواع و فارماکوکینتیک**: متیل‌گزانتین‌ها مشتقات پورین هستند. تئوفیلین تنها متیل‌گزانتین مصرفی در آسم است. تئوفیلین از راه خوراکی فعال بوده و انواع آهسته رهش آنها نیز وجود دارند.

● **متاپولیس**: تئوفیلین توسط P450 کبدی متabolized می‌شود.

● **کلیرانس**: کلیرانس تئوفیلین، به سن (در نوجوانان بیشتر است)، استعمال سیگار (در سیگاری‌ها بیشتر است) و مصرف هم‌زمان داروهای مهارکننده P450، بستگی دارد.

■ **مکانیسم عمل**: متیل‌گزانتین‌ها، با مهار فسفودی‌دی استراز (که cAMP را به AMP تجزیه می‌کند)، موجب افزایش cAMP می‌شود.

● **ایزوفرم‌های فسفودی‌استراز (PDE)**

● **PDE3-۱**: ایزوفرم اصلی ایجاد برونوکودیلاتاسیون توسط متیل‌گزانتین‌ها است.

● **PDE4-۲**: موجب مهار سلول‌های التهابی می‌شود. روفلومیلاست مهارکننده PDE4 است.

## اثرات

۱- مهمنترین اثر درمانی تئوفیلین در آسم، برونوکودیلاتاسیون است.

۲- تئوفیلین همچنین موجب افزایش قدرت انقباضی دیافراگم در بعضی از بیماران می‌شود. این اثر در COPD مفید است.

۳- سایر اثرات دوزهای درمانی عبارتند از: تحریک CNS، تحریک قلب، اتساع عروق، افزایش مختصر فشارخون (به علت ترشح نوراپی‌نفرین)، دیوزرو افزایش حرکات دستگاه گوارش

## کاربرد بالینی

● **آسم و COPD**: کاربرد اصلی متیل‌گزانتین‌ها در آسم و COPD است.

۱- تئوفیلین Slow release (جهت کنترل آسم شباهن) پرکاربردترین این داروها است. البته هیچ کدام از این داروها مانند  $\beta$ -گزانتین‌ها بی‌خطرو و مؤثر نیستند.

۲- آمینوفیلین، نمک تئوفیلین بوده و برای تجویز وریدی استفاده می‌شود.

۳- روفلومیلاست: مهارکننده اختصاصی PDE4 بوده و برای درمان COPD تأثید شده است.

● **لنگش متناوب**: پنتوکسی‌فیلین مشتق متیل‌گزانتینی بوده و در درمان لنگش متناوب به کار می‌رود. اثر این دارو از طریق کاهش ویسکوزیته خون است.

● **توجه**: مصرف غیردارویی متیل‌گزانتین‌ها (در قهوه، چای و کاکائو) بسیار بیشتر از مصرف دارویی آن است. ۲. فتحان قهوه غلیظ حاوی مقدار کافی متیل‌گزانتین جهت ایجاد برونوکودیلاتاسیون است.

● **عوارض**: دیسترس گوارشی، ترمور و بی‌خوابی عوارض جانبی اصلی تئوفیلین هستند.

## Overdose و مسمومیت

۱- مسمومیت با متیل‌گزانتین‌ها موجب تهوع شدید، استفراغ، هیپوپوتانسیون، آریتمی قلبی و تشنج می‌شود.

۲- مسمومیت شدید با تئوفیلین به علت آریتمی و تشنج، گشنده است.

● **آنٹی‌دوت**: آنتی‌دوت ایجاد تئوفیلین، بنا بر لکرها هستند.

● **تداخلات دارویی**: سایمیدین، فلوروکینولون‌ها، آب گریپ فورت، ماگرولیدها، ایزوپیازید و زیلوتون موجب مهار متابولسیم کبدی تئوفیلین می‌شوند.

**مثال** در بیمار مبتلا به آسم تجویز تأم کدام دارو با سالمترول از طریق افزایش پاسخ دهی گیرنده های بتا آدرنرژیک در مجاری هوایی موجب کنترل بهتر بیماری می شود؟

- (دستیاری - تیر ۱۴۰۰)
- (ب) مونته لوکاست
  - (الف) ایپر اتروپیوم
  - (ج) فلوتیکازون
  - (د) کوتیفین

الف ب ج د



### آنتاگونیست های لکوتین

**بلوک کننده های رسپتور لکوتین**

- انواع: داروی مهم این گروه، عبارتند از:
- ۱- مونته لوکاست
- ۲- زافیرلوکاست

**مکانیسم عمل:** این داروها، آنتاگونیست رسپتور لکوتین LTD4 هستند. همچنین LTE4 را نیز مهار می کنند. این داروها به صورت خوراکی مصرف می شوند.

**کاربرد بالینی:** این داروها در مقابل حملات برونوکواسپاسم القاء شده به وسیله آسپرین، آنتی ژن و ورزش مؤثر هستند.

**نکته آنتاگونیست های رسپتور لکوتین** جهت حملات حاد آسم، توصیه نمی شوند.

**عوارض جانبی:** دو عارضه نادر این داروها، عبارتند از:

- ۱- سندروم چرچ اشتراوس
- ۲- آنژیت گرالولوماتوی آرژیک

**مهار کننده های لیپو اکسیژنаз**

**زیلوتون:** زیلوتون، مهار کننده لیپو اکسیژناز بوده که به صورت خوراکی فعال است.

**مکانیسم عمل:** زیلوتون، آنزیم ۵- لیپو اکسیژناز که یک آنزیم مهم در تبدیل اسید آراشیدونیک به لکوتین هاست را مهار می کند.

**کاربرد بالینی:** زیلوتون در برونوکواسپاسم ناشی از ورزش، آسپرین و آنتی ژن مؤثر است.

**عوارض جانبی:** عارضه زیلوتون، افزایش آنزیم های کبدی است.

**مثال اثر کدامیک از داروهای ضد آسم زیرا ز طریق مهار گیرنده لکوتین ها (LTD4) اعمال می شود؟**

(پرانترنی شهریور ۹۵ - قطب ۱ کشوری / دانشگاه گیلان و مازندران)

- (الف) مونته لوکاست
- (ب) آمینوفیلین
- (ج) بکلومتازون
- (د) سالبوتامول

الف ب ج د

**مثال** کدامیک از داروهای زیر با مهار آنزیم ۵- لیپو اکسیژناز اثر ضد آسم خود را ایجاد می کند؟

(پرانترنی شهریور ۹۴ - قطب ۵ کشوری / دانشگاه شیراز)

- (الف) تئوفیلین
- (ب) زیلوتون
- (ج) زافیرلوکاست
- (د) کرومولین سدیم

الف ب ج د

**مثال** مصرف تمام داروهای برونوکودیلاتور زیر می تواند موجب لرزش و تاکی کاری شود، بجز:

- (دستیاری - اردیبهشت ۱۴۰۱)
- (ب) ایپر اتروپیوم بروماید
  - (د) فورمترول
  - (ج) تئوفیلین

الف ب ج د

### کورتیکواستروئید ها

**انواع و فارماکوکینتیک:** تمام کورتیکواستروئید ها در آسم شدید مؤثر هستند.

**کورتیکواستروئید های خوراکی:** تجویز کورتیکواستروئید های خوراکی (معمولاً پر دنیزولون) تنها زمانی اندیکاسیون دارد که سایر درمان ها ناموفق باشند.

**کورتیکواستروئید های استنشاقی:** کورتیکواستروئید های استنشاقی (بکلومتازون، بودزوناید، دگزامتازون، فلوبیزولاید و فلوتیکازون) معمولاً بی خطر بوده و خط اول درمان آسم متوسط تا شدید هستند.

**کورتیکواستروئید های وریدی:** استروئید های وریدی که برای درمان استاتوس آسماتیکوس به کار می روند، عبارتند از: پر دنیزولون (متاپولیت فعل پر دنیزون) و هیدروکورتیزون (کورتیزول)

**مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل کورتیکواستروئید ها، عبارتند از:

- ۱- کاهش ساخت اسید آراشیدونیک تو سط فسفولیپاز ۲
- ۲- مهار بیان COX-2

۳- کاهش غلظت پروستاگلندین ها و لکوتین ها

۴- افزایش پاسخ رسپتور های  $\beta$ - آدرنرژیک راه های هوایی

کاربرد بالینی

**نوع استنشاقی:** گلوکوکورتیکواستروئید های استنشاقی، در مواردی که آسم به بتا آگونیست های استنشاقی پاسخ نمی دهد، به کار می روند. کاربرد زود هنگام آنها، مانع از تغییرات التهابی پیشرونده شدید می شود.

**نکته کورتیکواستروئید های استنشاقی** به طور شایع به عنوان خط اول درمان در مبتلایان به آسم متوسط تا شدید به کار می روند.

**نوع خوراکی:** در آسم شدید، پر دنیزون خوراکی پس از بستره کردن بیمار، آغاز شده و قبل از مرخص کردن بیمار، آن را به نوع استنشاقی یا خوراکی با مصرف یک روز در میان، تبدیل می کنند.

**نوع وریدی:** در آسم استاتوس (پایدار)، کورتیکواستروئید وریدی، نجات دهنده است.

عوارض

**سرکوب آدرنال:** مصرف مکرر کورتیکواستروئید استنشاقی، موجب درجات خفیف از سرکوب آدرنال می شود. اگر کورتیکواستروئید خوراکی به کار رود، با تبدیل دوز دارو به مصرف یک روز در میان، سرکوب آدرنال کاهش می یابد (تجویز دوز بالاتر به صورت یک روز در میان به جای دوز پائین هر روز). کورتیکواستروئید های استنشاقی در کودکان، تأخیر خفیف در رشد ایجاد می کنند، اما در نهایت به رشد طبیعی خود می رسد.

**کاندیدیازیس:** به طور شایع تر، کورتیکواستروئید های استنشاقی موجب تغییر فلور اوروفارنکس و کاندیدیازیس می شوند. کاندیدیازیس را می توان با محلول های حاوی کلورتیمازول کنترل کرد.

**عوارض سیستمیک:** در بیمارانی که کورتیکواستروئید سیستمیک به مدت بیشتر از ۲ هفته استفاده می کنند، عوارض سیستمیک رخ می دهد.

■ **نقش آنتی بیوتیک‌ها:** آنتی بیوتیک‌ها در COPD مهم تراز آسم هستند زیرا حملات Exacerbation توسط عفونت‌های تنفسی ایجاد می‌شوند.

PLUS

Next Level

## یادم باشد که

### GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- سالمتروول یک آگونیست انتخابی طولانی اثربارا شروع اثر آهسته است. سالمتروول اگر به تنها مصرف شود مورتالیتی آسم را بالا می‌برد ولی در ترکیب با کورتیکواستروئید استنشاقی کنترل آسم را بهتر می‌کند.

۲- آلبوتروول یک آگونیست انتخابی است ولیکن در دوزهای متوسط یا زیاد موجب القای اثرات  $\beta_1$  قلبی و اثربروی عضله صاف و مخطط با واسطه  $\beta_2$  می‌شود. آلبوتروول موجب دیورز نمی‌شود.

۳- عوارض جانبی  $\beta_2$  آگونیست‌ها، عبارتند از:

- ترمور عضلات اسکلتی

- عوارض قلبی (تاکی کاردی و آریتمی)

- تولرانس و تاکی فیلاکسی

۴- برخلاف  $\beta_2$  آگونیست‌ها، آنتاگونیست‌های موسکارینی (مثل ایپراتروپیوم) موجب ترمور یا آریتمی نمی‌شوند.

۵- ایپراتروپیوم مفیدترین برونکودیلاتور در COPD است. ایپراتروپیوم در مبتلایان به COPD موجب آریتمی نمی‌شود.

۶- کورتیکواستروئیدها موجب برونکودیلاتاسیون نمی‌شوند.

۷- اگر کورتیکواستروئیدهای خوارکی باید مصرف شوند، درمان یک روز در میان ارجح است، زیرا با رشد کودکان کمتر تداخل ایجاد می‌کند.

۸- کورتیکواستروئیدهای استنشاقی ریسک کاندیدیازیس اورفازنکس را افزایش می‌دهند.

۹- کورتیکواستروئیدهای تزریقی (مثل پردنیزولون) جان مبتلایان به استاتوس آسماتیکوس را نجات می‌دهند.

۱۰- هیستامین در آسم بی ارزش است.

۱۱- تئوفیلین یک برونکودیلاتور بوده که به شکل خوارکی مصرف می‌گردد. عوارض جانبی تئوفیلین، عبارتند از:

- ترمور و بی خوابی

- آریتمی قلبی

- تشننج

۱۲- آنتی دوت مسمومیت با تئوفیلین، بتا بلوکرها هستند.

۱۳- کرومولین و ندوکرومیل فقط جهت پروفیلاکسی مفید هستند. این داروها ماستسل‌های استحکام می‌بخشند.

۱۴- زیلوتون، آنزیم ۵-لیپو اکسیزیتاز را مهار می‌کند، زافیلولوکاست و مونتھ‌لوكاست آنتاگونیست ریپتیور لکوتین‌ها (به ویژه LTD4) هستند.

۱۵- اومالیزوماب یک آنتی بادی منوکلونال ضد IgE انسانی بوده که برای پیشگیری از حملات آسم شدید به کار می‌رود.

## کرومولین و ندوکرومیل

■ **فارماکوکنیتیک:** کرومولین و ندوکرومیل بسیار نامحلول بوده و لذا به صورت آنروسل تجویز می‌شوند.

■ **مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل این داروها، کاهش ترشح میاتورها (لکوتین‌ها و هیستامین) از ماستسل‌ها است. این داروها برونکودیلاتور نبوده، اما از برونکواسپاسم متعاقب تماس با آنتی زن جلوگیری می‌کنند.

■ **اثرات:** این داروها از راه هوایی جذب نمی‌شوند و فقط اثرات موضعی دارند.

■ **کاربرد بالینی**

۱- مهمنترین کاربرد کرومولین و ندوکرومیل، آسم (به ویژه در اطفال) است.

۲- قطره بینی و قطره چشمی کرومولین جهت تب یونجه (Hay fever) به کاربرده می‌شود.

۳- از کرومولین خوارکی برای پیشگیری از آلرژی‌های غذایی استفاده می‌شود.

■ **عوارض:** این داروها در صورت مصرف به شکل آنروسل ممکن است موجب سرفه و تحریک راه‌های هوایی شوند. آلرژی دارویی نادر است.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر با مهار دگرانوله شدن ماستسل اثر هیستامین می‌شود؟ (پراترنی اسفند ۹۷ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

(الف) آکلیدینیوم (ب) تیوتروپیوم (ج) کرومولین سدیم (د) زیلوتون

الف ب ج د

## آنتی بادی ضد IgE

■ **اومالیزوماب:** اومالیزوماب یک آنتی بادی منوکلونال ضد IgE انسانی است که از موش تولید می‌شود.

■ **مکانیسم عمل:** این آنتی بادی به IgE را ماستسل‌های حساس شده متصل شده و مانع از فعال‌سازی با آنتی زن‌های محرك در آسم و از آزادشدن مدیاتورهای التهابی پیشگیری می‌کند.

■ **کاربرد بالینی:** اومالیزوماب از راه تزریقی استفاده شده و برای پیشگیری از حملات آسم شدید به کار می‌رود.

■ **بنرالیزوماب، مپولیزوماب و رزیزوماب:** این آنتی بادی‌ها، اینترلوکین ۵ (IL-5) را هدف قرار می‌دهند.

■ **دوپیلوماب:** رسپتور IL-4 و IL-13 را هدف می‌گیرد.

## COPD درمان استراتژی

■ **درمان COPD:** برونکودیلاتورها از جمله بتا آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های موسکارینی در درمان COPD مؤثر هستند.

۱- کورتیکواستروئیدها در درمان COPD به اندازه آسم مؤثر نیستند.

۲- از آنجایی که COPD معمولاً با بیماری‌های قلبی همراه است، برخی از مبتلایان به COPD، داروهای آنتی موسکارینی را بهتر از بتا آگونیست‌ها تحمل می‌کنند.

۳- تئوفیلین و روفلومیلاست ممکن است مفید باشند.

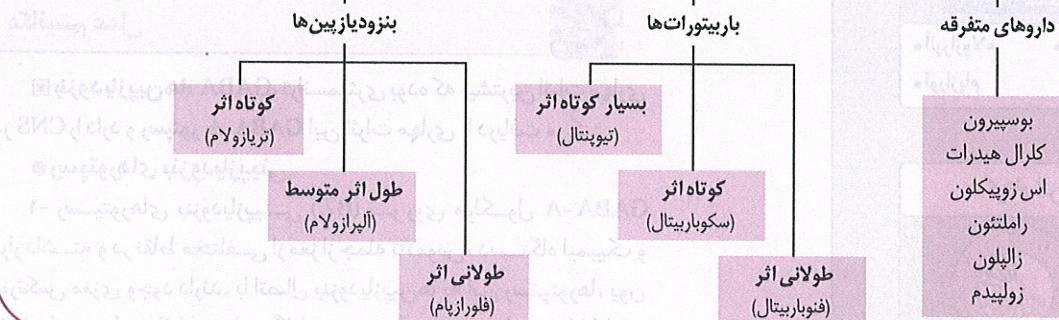
■ **پروفیلاکسی در COPD:** ترکیب یک بتا آگونیست طولانی اثربارا یک بلوكننده موسکارینی طولانی اثربارای پروفیلاکسی در COPD ارجح است.

## آنالیز آماری سوالات فصل ۹

- درصد سوالات فصل ۹ در ۲۰ سال اخیر: %۳/۵۹
- مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):
  - ۱- داروهای جدید خوابآور (زولپیدم، زالپلون، اس‌زوپیکلون)، ۲- فلومازنیل، ۳- مکانیسم عمل بنزودیازپین‌ها، ۴- بوسپیرون

## Preview

## داروهای آرامبخش - خوابآور



## فارماکوکینتیک

**جذب و توزیع دارو:** اغلب این داروها محلول در چربی بوده و از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شوند. داروهایی مثل تیوبیتال که حلالیت بالایی در چربی دارند، به سرعت وارد CNS می‌شوند و می‌توان از آنها برای القای بیهوشی استفاده کرد.

**متابولیسم و دفع:** متابولیسم داروهای آرامبخش - خوابآور اکثراً در کبد صورت می‌گیرد. اکثر این داروها قبل از دفع، به وسیله آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شوند.

**بنزودیازپین‌ها:** تعدادی از بنزودیازپین‌ها به طور اولیه به متابولیت‌های فعال با نیمه عمر طولانی تبدیل می‌شوند. پس از گذشت چند روز درمان با دیازپام و فلورازپام تجمع متابولیت‌های فعال موجب خواب‌آلدگی شدید می‌شود. لورازپام و اگرازپام در خارج از کبد کنزوگه می‌شوند و متابولیت فعال ایجاد نمی‌کنند، به همین دلیل در مبتلایان به نارسایی کبد می‌توان از لورازپام و اگرازپام استفاده کرد (۱۰۰٪ امتحانی).

**باربیتورات‌ها:** از میان باربیتورات‌ها، فنوباربیتال بدون هیچگونه تغییری از ادرار دفع می‌شود ولی سایر آنها به شکل گستردۀ متابولیزه می‌گردند.

## داروهای آرامبخش - خوابآور

داروهای آرامبخش - خوابآور، اثر مهارکننده بر روی CNS داشته و موجب سدیشی (با کاهش اضطراب) یا خواب‌آلدگی (القاعی خواب) می‌شوند و شامل انواع زیر هستند:

۱- **بنزودیازپین‌ها:** این داروها مهمترین داروهای آرامبخش - خوابآور هستند.

۲- **باربیتورات‌ها**

۳- **داروهای متفرقه:** کاربامات‌ها، الکل و اترهای حلقوی

۴- **داروهای آتیپیکی**

(الف) **بوسپیرون**

ب) داروهای خوابآور پرکاربرد: زولپیدم، زالپلون و اس‌زوپیکلون

ج) آگونیست‌های ملاتونین

د) آنتاگونیست‌های اُرکسین



شکل ۹-۱. مدت اثر انواع بنزودیازپین‌ها

■ **سایر داروها:** داروهای خواب‌آور زولپیدم، زالپلون و اس‌زوپیکلون، اگرچه بنزودیازپین نیستند ولی اثرات آنها بر روی CNS از طریق رسپتورهای بنزودیازپینی (BZ1 و BZ2) است.

● **آنتاگونیست:** آنتاگونیست این داروها، فلومازنیل است.

■ **مثال:** افزایش اثر مهاری GABA توسط بنزودیازپین‌ها با کدام مکانیسم (PHD فارماکولوژی)

- الف) افزایش فرکانس بازشدن کانال‌های کلر
- ب) کاهش فرکانس بازشدن کانال‌های کلر
- ج) افزایش فرکانس بازشدن کانال‌های سدیم
- د) کاهش فرکانس بازشدن کانال‌های سدیم

صورت می‌گیرد؟

● **سایر داروها:** به علت متابولیسم سریع کبدی، مدت اثر زولپیدم کوتاه است. زالپلون به علت متابولیسم توسط سیتوکروم P450 نیمه عمر کوتاه‌تری نسبت به زولپیدم دارد. اس‌زوپیکلون نیز توسط سیتوکروم P450 متابولیزه شده و نیمه عمر آن ۶ ساعت است.

■ **مدت اثر**

● **مدت اثر چند ساعت:** به ترتیب از مدت اثر کمتر به بیشتر، عبارتند از:

الف) زالپلون کمترین مدت اثر را دارد.

ب) مدت اثر تریاکولام، زولپیدم و اس‌زوپیکلون با هم برابر بوده و بیشتر از زالپلون است.

ج) کلرال هیدرات، از داروهای فوق‌الذکر بیشترین طول مدت اثر را دارد.

● **مدت اثربیشتر از ۳۰ ساعت:** کلردازپوکساید، کلرازپات، دیازپام و فنوباربیتال در این گروه قرار دارند (شکل ۹-۱).

■ **مثال:** در درمان سندروم محرومیت از الکل یک بیمار مبتلا به اختلال کبدی، تجویز کدامیک از داروهای آرام‌بخش زیر مناسب است؟ (دستیاری-تیر ۱۴۰۰)

الف) لوراپام

ب) دیازپام

ج) کلردازپوکساید

ال (الف ب ج د)

### مکانیسم عمل

■ **بنزودیازپین‌ها:** GABA، ترانسمیتری بوده که بیشترین اثرات مهاری در CNS را دارد و رسپتور GABA-A این اثرات مهاری را دریافت می‌کند.

#### ● رسپتورهای بنزودیازپینی

۱- رسپتورهای بنزودیازپینی (BZ) بر روی مولکول GABA-A به کانال‌های پتانسیمی متصل بوده و تحریک قرار داشته و در نقاط مختلفی از مغز از جمله تalamوس، دستگاه لیمبیک و کورتکس مغزی وجود دارند. با اتصال بنزودیازپین‌ها به این رسپتورها، یون کلر جریان می‌یابد و اثرات مهاری گابا تشدید می‌گردد. بنزودیازپین‌ها فرکانس بازشدن کانال کلر را به واسطه گابا افزایش داده و اثرات مهاری گابا را از طریق افزایش هدایت یون کلر، تسهیل می‌کنند.

۲- رسپتورهای GABA-B به کانال‌های پتانسیمی متصل بوده و تحریک این رسپتورها (به عنوان مثال با باکوفون) موجب بازشدن این کانال‌ها و ایجاد هیپرپلریزاسیون می‌شود.

● **آنتاگونیست:** آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپین، فلومازنیل بوده و اثرات این داروها را بررسیستم CNS کم می‌کنند (۱۰٪ امتحانی).

● **آکونیست‌های معکوس:** بنا-کاربولین‌ها تمایل زیادی به رسپتورهای BZ داشته و موجب اثرات اضطرابی و تشنجمی می‌شوند. این گروه از داروها به عنوان آگونیست‌های معکوس طبقه‌بندی می‌شوند.

■ **باربیتورات‌ها:** باربیتورات‌ها زمان باز بودن کانال کلر به واسطه GABA را طولانی کرده و فعالیت نورونی را در ساختمان رتیکولار مغز میانی مهار می‌کنند. اثرات مهاری GABA و گلیسین توسط این داروها تسهیل و طولانی می‌شوند. باربیتورات‌ها همچنین می‌توانند گلوتامیک اسید و کانال‌های سدیمی را بلوک کنند.

● **رسپتورها:** باربیتورات‌ها به رسپتورهای GABA-A متصل می‌شوند و لی محل اتصال آنها با محل اتصال بنزودیازپین‌ها متفاوت است.

● **آنتاگونیست:** فلومازنیل بر روی باربیتورات‌ها اثر آنتاگونیستی ندارد.

■ **یادآوری** بیشتر داروهای آرامبخش - خواب آور در دوزهای بالا، اثر شلکنندگی عضلانی دارند ولی دیازپام در دوز سداتیو نیز، عضلات را شل می‌کند.

■ **سرکوب بصل النخاع (مدولا)**: داروهای آرامبخش - خواب آور قدیمی به ویژه الكل و باربیتورات اگر با دوز بالا مصرف شوند، می‌توانند موجب سرکوب نورون‌های بصل النخاع شوند؛ این امر موجب ایست تنفسی، هیپوتانسیون و کلارپس قلبی - عروقی می‌شود. این اثرات عامل مرگ در موارد خودکشی با Overdose این داروها است.

■ **تولرانس**: تولرنس (کاهش پاسخدهی) زمانی ایجاد می‌شود که داروهای آرامبخش - خواب آور به مدت طولانی و یا با دوز بالا استفاده شوند.

■ **وابستگی (اعتیاد)**

● **وابستگی روانی**: وابستگی روانی با مصرف وسوسی این داروها جهت کاهش اضطراب مشخص می‌شود.

● **وابستگی فیزیولوژیک**: وابستگی فیزیولوژیک به وسیله سندروم محرومیت از دارو (Withdrawal) بعد از قطع ناگهانی دارو مشخص می‌شود. علائم سندروم محرومیت از داروهای خواب آور - آرامبخش به صورت اضطراب، تروم، هیپرفلکسی و تشننج بوده و اغلب در استفاده از داروهای کوتاه‌اثر مثل سکوباربیتال مشاهده می‌شود.

■ **نکته‌ای بسیار مهم** زولپیدم، زالپون و اس‌زوپیکلون کمتر از بنزودیازپین‌ها موجب وابستگی و اعتیاد می‌شوند؛ چراکه علائم ترک (Withdrawal) بعد از توقف ناگهانی مصرف، مختصر است.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر تحمل و **وابستگی** کمتری ایجاد می‌کند؟ (پرانتزی شهریور ۹۳ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- الف) فلوراپام  
ب) آپرازوپام  
ج) کلردیازپیکساید  
د) زولپیدم

■ **الف** **ب** **ج** **د**



### کاربردهای بالینی

■ **رفع اضطراب**: بنزودیازپین‌ها جهت درمان دارویی اختلالات حاد اضطرابی و کنترل سریع حملات پانیک به کار می‌روند.

۱- آپرازوپام و کلونازپام بیشتر از سایر بنزودیازپین‌ها در درمان طولانی مدت اختلال پانیک و فوبیا به کار برده می‌شوند (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- امروزه داروهای ضدافسردگی جدید جهت درمان اختلالات اضطرابی مزمن به طور قابل توجهی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

■ **بیهود اختلالات خواب**

● **بنزودیازپین‌ها**: می‌توان از استازوپام، فلوراپام و تریازوپام جهت درمان بی خوابی اولیه و اختلالات خواب استفاده کرد. در افراد مسن باید دوزهای پائین‌تری استفاده شود.

● **داروهای جدید**: امروزه برای درمان اختلالات خواب و بی خوابی بیشتر از زولپیدم، زالپون و اس‌زوپیکلون استفاده می‌شود که دلایل آن به قرار زیر است:

۱- شروع اثر سریعی دارند.

۲- نسبت به بنزودیازپین‌ها کمتر بر الگوی خواب اثر می‌گذارند.

۳- نسبت به بنزودیازپین‌ها کمتر موجب اختلالات شناختی در طول روز می‌شوند.

■ **مقال** مکانیسم اثر باربیتورات‌ها کدام است؟ (PHD فارماکولوژی)

- الف) کاهش زمان بازماندن کانال‌های کلر  
ب) افزایش فعالیت ریپتورهای NMDA  
ج) افزایش زمان اثر گابا و گلیسین  
د) تشدید اثرات آنتاگونیستی گابا در CNS

■ **الف** **ب** **ج** **د**



### فارماکودینامیک

اثرات داروهای آرامبخش - خواب آور بر روی CNS، وابسته به دوز است. آثار آنها از خاصیت ضداضطراب تا خواب آوری، ایجاد بی‌هوشی و کوما متغیر است. داروهای خواب آور مانند زولپیدم خطرات کمتری برای مصارف بالینی دارند. اثرات این داروها را می‌توان به شکل زیر تقسیم‌بندی کرد:

■ **آرامبخشی (س迪شن)**: تمام داروهای این گروه اثر آرامبخشی به همراه اثر ضداضطراب دارند. اثرات ضداضطراب اغلب با اختلال اندکی در عملکرد سایکوموتور همراه بوده و مهارگی‌سیختگی رفتاری هم ممکن است رخداد.

■ **خواب آوری**: داروهای آرامبخش - خواب آور، شروع خواب را تسریع نموده و طول مدت خواب را افزایش می‌دهند. خواب REM در مصرف داروهای آرامبخش - خواب آور با دوز بالا کاهش می‌یابد. اگر دارو بعد از مصرف طولانی مدت به صورت ناگهانی قطع شود، ممکن است خواب REM افزایش یابد.

■ **نکته‌ای بسیار مهم** داروهای خواب آور جدید مانند زالپون و زولپیدم کمتر روی الگوی خواب اثر می‌گذارند.

■ **بیهودی**

● **کاهش سطح هوشیاری**: بیشتر داروهای قدیمی در صورتی که با دوز بالا مصرف شوند، موجب کاهش سطح هوشیاری همراه با فراموشی و سرکوب رفلکس‌ها می‌شوند.

● **فراموشی آنته‌گراد**: بنزودیازپین‌ها بیشتر از سایر داروهای آرامبخش - خواب آور، موجب فراموشی آنته‌گراد (عدم یادآوری اتفاقاتی که در زمان مصرف دارو رخ داده است) می‌شوند.

● **القاء بیهودی**: اغلب باربیتورات‌ها مانند تیوپنیتال و بعضی از بنزودیازپین‌ها مثل میدازوپام، جهت القاء بیهودی به کار برده می‌شوند.

■ **اثر ضدتشنج**

۱- اکثر باربیتورات‌ها و برخی بنزودیازپین‌ها در دوزهای بالا، تشنج را کنترل می‌کنند ولی موجب خواب آلودگی می‌شوند.

۲- کلونازپام و فنوباربیتال بدون آنکه موجب خواب آلودگی شوند، اثرات ضدتشنجی دارند.

۳- در استاتوس اپی‌لپتیکوس، از دوزهای بالای دیازپام، لوراپام و فنوباربیتال وریدی استفاده می‌شود.

■ **شلکنندگی عضلات**: بیشتر داروهای آرامبخش - خواب آور اگر با دوز بالا تجویز شوند، موجب شل شدن عضلات اسلکتی می‌شوند.

۱- دیازپام با دوز آرامبخشی موجب رفع اسپاسم عضلانی مثلاً در مبتلایان به Cerebral Palsy می‌شود.

۲- مپروبامات به صورت اختصاصی به عنوان یک شلکنندگ عضلات استفاده می‌شود.



## عارض و تداخلات دارویی

### اختلال عملکرد سایکوموتور

۱- اختلالات شناختی

۲- گندی سایکوموتور

۳- خواب آلودگی در طول روز

● **همیت:** این عارض به ویژه هنگام رانندگی و کار با ماشین آلات، خطرناک است.

● **داروهای پرخطر:** تمام این عارض در هنگام مصرف بنزودیازپین‌های طولانی اثر مانند فلورازپام و دیازپام بیشتر است. اما ممکن است حتی بعد از استفاده از یک دوز بنزودیازپین کوتاه‌اثر مانند تربازولام نیز ایجاد شوند.

● **داروهای کم خطر:** زولپیدم و داروهای خواب آور جدید در روز بعد از مصرف گندی سایکوموتور مختصی ایجاد می‌کنند که ممکن است با فراموشی همراه باشد. هر چند استفاده از تمام داروهای خواب آور می‌تواند موجب اختلال عملکرد و خواب آلودگی در طول روز یا حین رانندگی (رانندگی در خواب) شود.

● **افراد مسن:** دوز داروهای آرام‌بخش - خواب آور در افراد مسن (که مستعد عارض سایکوموتور هستند) باید کاهش یابد. خواب آلودگی در طول روز در این افراد با افزایش ریسک سقوط و شکستگی‌های استخوانی همراه است.

● **صرف بیش از حد:** مصرف بیش از حد داروهای آرام‌بخش - خواب آور موجب دپرسیون شدید قلبی - عروقی و تنفسی شود. چنین حوادث خطرناکی با مصرف الكل، باریتورات‌ها و کاربامات‌ها بیش از بنزودیازپین‌ها، رخ می‌دهند.

### درمان مصرف بیش از حد

۱- باز نگهدارنده راه هوایی و حمایت تنفسی

۲- از فلومازنیل می‌توان به عنوان آنتی دوت بنزودیازپین‌ها، اس‌زوپیکلون، زولپیدم و زالپلون استفاده کرد. فلومازنیل بروی سایر داروهای آرام‌بخش - خواب آور اثری ندارد.

### سایر عوارض

۱- ممکن است در افراد مستعد، باریتورات‌ها موجب پورفیری حاد متناوب شوند (۱۰٪ امتحانی).

۲- باریتورات‌ها و کاربامات‌ها موجب القاء آنزیم‌های میکروزومی کبد (مسئول متابولیسم داروهای) می‌شوند.

۳- کلرال هیدرات اثرات ضدانعقادی کومارین (وارفارین) را افزایش می‌دهد.

● **تداخلات دارویی:** داروهای آرام‌بخش - خواب آور در صورتی که در همراهی با داروهای زیر مصرف شوند، اثر تضعیف CNS آنها شدت می‌یابد:

۱- مشروبات الكلی

۲- داروهای آنتی هیستامین

۳- داروهای آنتی سایکوتیک

۴- مُسکن‌های اوپیوئیدی

۵- ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای

۶- سایر داروهای آرام‌بخش - خواب آور



شکل ۹-۲. عارض جانبی باریتورات‌ها

● **نکته‌ای بسیار مهم** داروهای آرام‌بخش - خواب آور نباید در اختلالات خواب ناشی از مشکلات تنفسی (مثل آپنه انسدادی خواب [Pickwickian Syndrome]) استفاده شوند.

### سایر کاربردهای بالینی

#### ● القای بیهوشی

۱- از تیوپنیتال به طور شایع جهت القای بیهوشی استفاده می‌شود.

۲- از دیازپام و میدازولام برای بی‌هوشی در جراحی‌های سرپایی و کوچک استفاده می‌شود.

● **درمان تشنج:** از کلونازپام و فنوباریتال جهت درمان تشنج استفاده می‌شود.

● **اختلالات دوقطبی:** کلونازپام در درمان اختلالات دوقطبی به کار برده می‌شود.

● **اسپاسم عضلانی:** در درمان اسپاسم عضلانی از دیازپام استفاده می‌شود.

● **درمان محرومیت از الكل و سایر داروهای آرام‌بخش - خواب آور:** برای درمان سندرم محرومیت از الكل و سایر داروهای آرام‌بخش - خواب آور از بنزودیازپین‌های طولانی اثر (کلردازپیکساید و دیازپام) استفاده می‌شود.

● **مثال** یک خانم ۴۵ ساله مبتلا به حملات تک گیراضطراب ناگهانی شدید به همراه علائم فیزیکی شامل هیپروتیلاسیون، تاکی کاردی و تعریق مراجعه کرده است. اگر تشخیص وی اختلال پانیک باشد، مناسب ترین دارو برای وی کدام است؟ (پرانترنی شهریور ۹۷ - قطب ۴ کشوری (دانشگاه اهواز))

الف) آپرازولام  
ب) اس‌زوپیکلون  
ج) فلورازپام  
د) رامتئون

الف ب ج د

● **مثال** دانشجوی ۲۲ ساله‌ای به علت مشکلات خانوادگی، دچار بی‌خوابی شده و نیاز به داروی خواب آور دارد. کدام دارو برروی سایر تایپ خاصی از گیرنده‌های GABA-A اثر می‌کند و احتمال بروز خواب آلودگی روز بعد با مصرف آن کمتر خواهد بود؟ (پرانترنی شهریور ۱۴۰۱)

الف) آپرازولام  
ب) اکسازیام  
ج) زولپیدم  
د) کلردازپیکساید

الف ب ج د



## در دنیای مجازی ما رو دنبال کنید

در صفحه آپارات ما، هر روز  
یه تعداد فیلم آموزشی رو به صورت  
رایگان منتشر می‌کنیم که شما رو  
برای آزمون‌های پزشکی آماده می‌کنند.

[www.aparat.com/kaci](http://www.aparat.com/kaci)

یه تعداد سوال هم در صفحه تلگرام،  
هر روز منتشر می‌شود که اونها هم  
برای آزمون‌ها مفیده.

[t.me/drkahlmadi](https://t.me/drkahlmadi)

تowی وب سایت ما،  
هم می‌شود خرید کرد و هم می‌شود  
از اوضاع و احوال کتابها و انتشار اونها  
باخبر شد.

[www.kaci.ir](http://www.kaci.ir)

در صفحه اینستاگرام ما، هر روز  
یه تعداد سوال یا فیلم آموزشی  
رایگان منتشر می‌شود که  
شما رو برای آزمون‌ها آماده می‌کنند.  
[instagram.com/kamran\\_aom](https://instagram.com/kamran_aom)

همچنان با تلفن هم  
آماده اطلاع رسانی هستیم.

۰۲۱-۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴

از کبد کنزوگه می‌شوند. سایر بنزوپیازپین‌ها، متاپولیسیم کبدی (از طریق سیتوکروم P450) دارند.

۱۰- مصرف باریتورات‌ها به همراه اتانول ترکیب به شدت مرگ‌آوری است.

۱۱- مصرف فنوباریتال در درمان پوروفیری متناوب حاد کنتراندیکه است.

۱۲- بنزوپیازپین‌ها، با افزایش فرکانس باز شدن کانال‌های کلر، اثرات مهاری GABA را افزایش می‌دهند.

۱۳- باریتورات‌ها اثر مهاری GABA و گلیسین را تسهیل و طولانی می‌کنند.

۱۴- داروهای آرامبخش - خواب‌آور، خواب REM را کاهش می‌دهند ولی داروهای جدید مثل زالپلون و زولپیدم بر الگوی خواب اثری ندارند.

۱۵- از فلومازنیل می‌توان به عنوان آنتی‌دوت، بنزوپیازپین‌ها، اس‌زوپیکلون، زولپیدم و زالپلون استفاده نمود.

۱۶- ویژگی‌های مهم داروی بوسپیرون، عبارتند از:

(الف) آگونیست نسبی رسپتور ۵-HT1A-5-سروتونین است.  
(ب) کمترین اثر تضعیف‌کنندگی CNS را دارد.

(ج) خاصیت ضدتشنج و شلکنندگی عضلانی ندارد.

(د) در اضطراب حاد مؤثر نیست، چرا که اثرات آن با تأخیر ایجاد می‌شود.

۱۷- ویژگی‌های مهم‌ها داروهای زولپیدم، زالپلون و اس‌زوپیکلون، عبارتند از:

(الف) فقط بر روی رسپتور A-GABA مؤثر هستند.

(ب) اثرات ضدتشنج و شلکنندگی عضلانی ندارند.

(ج) اثر بسیار کمی بر روی الگوی خواب دارند.

(د) فلومازنیل آنتاگونیست این داروها است.

۱۸- راملئتون، آگونیست رسپتور ملاتونین بوده و رسپتورهای ملاتونین را فعال می‌کنند.

۱۹- سوورکسانت، آنتاگونیست ارکسین است.

یادداشت ::

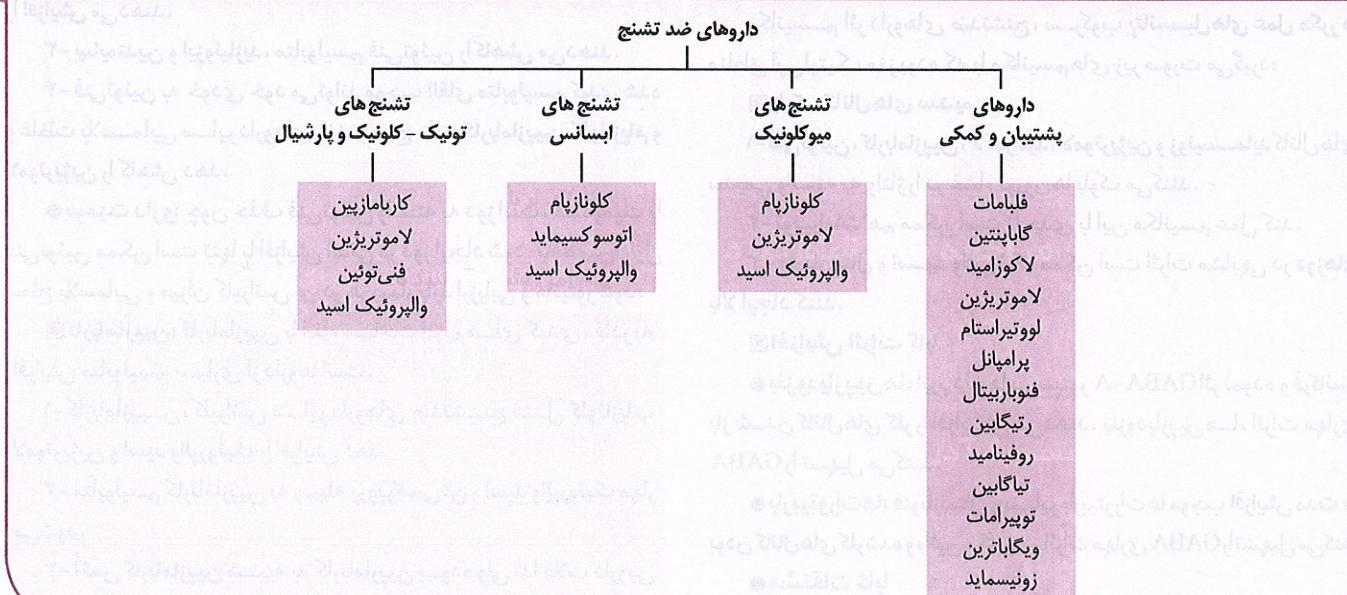
## آالیزآماری سؤالات فصل ۱۰

❖ در صد سؤالات فصل ۱۰ در ۲۰ سال اخیر: ۵۹/۳٪

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

۱- داروهای انتخابی انواع تشنج، ۲- عوارض داروهای ضدتشنج، ۳- مکانیسم عمل داروهای ضدتشنج

## Preview



۴- برخی از داروهای ضدتشنج به ویژه کاربامازپین و فنی توئین می‌توانند متابولیسم داروها را در کبد القاء کنند.

▣ فنی توئین: فراهمی زیستی فنی توئین به علت تفاوت در متابولیسم First-pass در افراد مختلف، متغیر است. انواع خوارکی سریع‌الاثر (رهاسازی سریع) و پیوسته رهش و تزیقی این دارو در دسترس هستند. فس فنی توئین، پیش داروی محلول در آب فنی توئین بوده که به صورت تزیقی به کار برده می‌شود.

● متابولیسم دارو: متابولیسم فنی توئین غیرخطی است، کینتیک حذف دارو در دوزهای متوسط تا بالا از درجه اول به درجه صفر منتقل می‌شود (شکل ۱۰-۱).

● تداخلات دارویی

۱- فنی توئین به شدت به پروتئین‌های پلاسمایی متصل است، میزان فنی توئین آزاد در صورت مصرف داروهایی که با فنی توئین برای اتصال با پروتئین‌های پلاسمایی قابلیت می‌کنند، افزایش می‌یابد. مصرف هم‌زمان کاربامازپین، سولفانامیدها و والپروئیک اسید با این مکانیسم، سطح فنی توئین را بالا می‌برند.

## فارماکوکینتیک

▣ فارماکوکینتیک داروهای ضدتشنج: داروهای ضدتشنج معمولاً به صورت طولانی‌مدت مصرف می‌شوند و به همین علت، توجه به فارماکوکینتیک این داروها برای پیشگیری از عوارض و تداخلات دارویی مهم است. این داروهای معمولاً از طریق خوارکی جذب شده، فراهمی زیستی خوبی دارند و از سد خونی-مغزی به راحتی عبور می‌کنند.

● متابولیسم دارو: اکثر داروهای ضدتشنج به وسیله آنزیم‌های کبدی متابولیزه می‌شوند (به غیر از گاباپنین و ویگاباترین).

## ● تداخلات دارویی

۱- مصرف هم‌زمان داروهایی که آنزیم‌های کبدی را القاء می‌کنند (مانند ریفامپین)، می‌توانند سطح پلاسمایی داروهای ضدتشنج را کاهش دهند.

۴- لاموتوریژین از طریق گلوکورونیداسیون کبد حذف می‌شود.

۵- دتیگابین از طریق گلوکورونیداسیون و اسیتیلاسیون حذف می‌شود.

■ **مثال** کدامیک از داروهای ضدصرع فعالیت آنژیم‌های متابولیزه‌کننده

(پرانتزی میان دوره - دی ۹۷)

کبدی را القاء می‌کند؟

(ب) کاربامازپین

(الف) فنوباربیتال

(د) فنی‌توئین

(ج) سدیم والپروات

الف ب ج د

■ **مثال** کدامیک از داروهای ضدصرع فعالیت آنژیم‌های متابولیزه‌کننده

(پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

کبدی را مهار می‌کند؟

(ب) فنوباربیتال

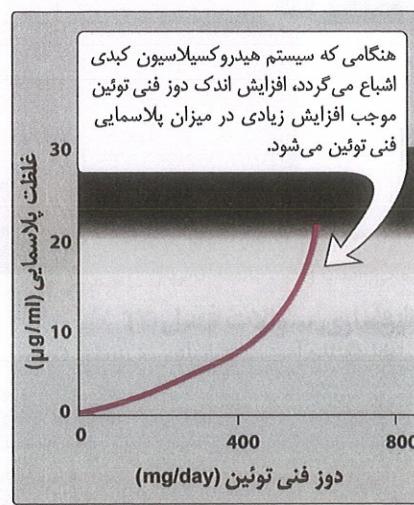
(الف) فنی‌توئین

(د) کاربامازپین

(ج) سدیم والپروات

الف ب ج د

هنگامی که سیستم هیدروکسیلاسیون کبدی اشیاع می‌گردد، افزایش اندک دوز فنی‌توئین موجب افزایش زیادی در میزان پلاسمای فنی‌توئین می‌شود.



شکل ۱۰-۱. متابولیسم فنی‌توئین غیرخطی است.

### مکانیسم اثر

مکانیسم اثر داروهای ضدتشنج، سرکوب پتانسیل‌های عمل مکرر در مناطق اپی‌لیپتیک مغز بوده که با مکانیسم‌های زیر صورت می‌گیرد:

■ **بلوک کانال‌های سدیم**

۱- فنی‌توئین، کاربامازپین، لاکوزامید، لاموتوریژین و زونیسماید کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ را در غشاء نورون‌ها بلوک می‌کنند.

۲- توبیپرامات هم ممکن است تاحدی با این مکانیسم عمل کند.

۳- فنوباربیتال و اسید والپروئیک ممکن است اثرات مشابهی در دوزهای بالا ایجاد کنند.

■ **افزایش اثرات گابا**

● **بنزودیازپین‌ها:** این داروها بر رپتور GABA-A اثر نموده و فرکانس باز شدن کانال‌های کلورا افزایش می‌دهند. بنزودیازپین‌ها، اثرات مهاری GABA را تسهیل می‌کنند.

● **باربیتورات‌ها:** فنوباربیتال و سایر باربیتورات‌ها موجب افزایش مدت باز بودن کانال‌های کلورشده و با این مکانیسم اثرات مهاری GABA را تسهیل می‌کند.

● **مشتقات گابا**

۱- ویگاباترین (در سطح پلاسمایی درمانی) و اسید والپروئیک (در غلظت‌های بسیار بالا) موجب مهار برگشت‌ناپذیر GABA آمینوترانس‌فراز (GABA-T) می‌شوند. T-GABA- یک آنژیم مهم برای خاتمه فعالیت است.

۲- تیاگابین موجب مهار ترانسپورتر GAT-1 (GABA) در نورون‌ها و بافت مغزی شده و اثرات گابا را طولانی می‌کند.

۳- گاباپنتین یک آنالوگ ساختاری GABA بوده ولی به صورت مستقیم رپتور گابا را فعال نمی‌کند.

۴- سایر داروهایی که ممکن است اثرات مهاری GABA را تسهیل کنند عبارتند از: فلبات، توبیپرامات و والپروئیک اسید

■ **بلوک کانال کلسیم**

۱- اتوسوسکسیماید موجب مهار کانال‌های کلسیم با آستانه پائین (نوع T) می‌شوند.

۲- سایر داروهایی که کانال‌های کلسیمی را بلوک می‌کنند شامل والپروئیک اسید، گاباپنتین و پره‌گابالین هستند.

۲- فنوباربیتال و ریفامپین با القاء متابولیسم کبدی، متابولیسم فنی‌توئین را افزایش می‌دهند.

۳- سایمیدین و ایزونیازید، متابولیسم فنی‌توئین را کاهش می‌دهند.

۴- فنی‌توئین به خودی خود می‌تواند موجب القای متابولیسم کبدی شده و غلظت پلاسمایی سایر داروهای ضدتشنج مانند کاربامازپین، کلونازپام و لاموتوریژین را کاهش دهد.

● **سمیت دارو:** چون حذف فنی‌توئین وابسته به دوز است، مسمومیت با

فنی‌توئین ممکن است تنها با افزایش اندک در دوز ایجاد شود. به همین دلیل سطح پلاسمایی و میزان کلیرانس آن در هر بیمار باید ارزیابی و مانیتور شود.

■ **کاربامازپین:** کاربامازپین با القاء ساخت آنژیم‌های کبدی، قادر به افزایش متابولیسم بسیاری از داروها است.

۱- کاربامازپین، کلیرانس سایر داروهای ضدتشنج مثل کلونازپام، لاموتوریژین و اسید والپروئیک را افزایش دهد.

۲- متابولیسم کاربامازپین به وسیله پروپوکسیفن و اسید والپروئیک مهار می‌شود.

۳- اکس کاربامازپین شبیه به کاربامازپین بوده ولی تداخلات دارویی آن کمتر است.

■ **والپروئیک اسید:** والپروئیک اسید با فنی‌توئین جهت اتصال به پروتئین‌های پلاسمایی رقابت می‌کند و می‌تواند متابولیسم کاربامازپین، اتوسوسکسیماید، فنی‌توئین، فنوباربیتال و لاموتوریژین را مهار کند. والپروئیک اسید، موجب مهار متابولیسم کبدی داروها می‌شود.

● **توجه:** متابولیسم کبدی والپروئیک اسید موجب تولید یک متابولیت سمی می‌شود؛ به همین دلیل والپروئیک اسید یک داروی هپاتوتوكسیک است (۱۰۰٪ امتحانی).

■ **سایر داروها**

۱- گاباپنتین، پره‌گابالین، لوئیساتام و ویگاباترین معمولاً از طریق کلیوی (بدون تغییر) دفع می‌شوند و تداخل دارویی ندارند.

۲- تیاگابین، توبیپرامات و زونیسماید هم از طریق کبد و هم از طریق کلیه دفع می‌شوند.

۳- مدت اثر پرامپانل، طولانی بوده و به وسیله CYP3A4 کبدی و سپس گلوکورونیداسیون متابولیزه می‌شود.

## □ تشنج فوکال (پارشیل)

● **داروهای انتخابی:** کاربامازپین (یا اکس کاربازپین)، لاموتریئین یا فنی توئین داروهای انتخابی هستند.

● **داروهای جایگزین:** داروهای جایگزین شامل فلبات، فنوباریتال، توپیرامات و اسید والپروئیک هستند.

● **سایر داروها**

۱- گاباپنتین و پره‌گابالین نیز داروهای جدیدی هستند که می‌توانند به صورت کمکی به کار بروند.

۲- سایر داروهای مورداستفاده در تشنج فوکال عبارتنداز: لووتیراستام و پرامپانل **! توجه** به علت عوارض بر روی شبکیه چشم، رتیگابین تنها در صورتی که سایر داروها مؤثر نباشند، استفاده می‌شود.

## □ تشنج ابسانس (Absence)

● **داروهای انتخابی:** اتوسوسکیماید یا والپروئیک اسید، به علت خواب آلودگی اندک، داروهای انتخابی تشنج ابسانس هستند.

۱- در تشنج‌های ابسانس غیرعارضه داراگری‌بیمار قادر به تحمل عوارض گوارشی اتوسوسکیماید باشد، معمولاً انتخاب اول اتوسوسکیماید است.

۲- در بیمارانی که همراه با تشنج ابسانس، تشنج تونیک-کلوئیک یا میوکلونیک دارند، والپروئیک اسید داروی انتخابی است.

● **داروهای جایگزین:** کلونازپام به عنوان جایگزین به کار می‌رود ولی ممکن است موجب خواب آلودگی (Sedation) و تحمل (Tolerance) شود.

● **سایر داروها:** لاموتریئین، لووتیراستام و زونیسماید نیز بر روی تشنج ابسانس مؤثر هستند.

## □ سندروم‌های میوکلونیک و تشنج ابسانس آقیک

● **داروهای انتخابی:** سندروم‌های تشنج میوکلونیک اغلب توسط والپروئیک اسید درمان می‌شوند.

● **داروهای جایگزین:** لووتیراستام، توپیرامات و زونیسماید به عنوان داروهای جایگزین استفاده می‌شود.

● **سایر داروها:** لاموتریئین نیز جهت درمان کمکی تأیید شده است. کلونازپام نیز مؤثر بوده ولی دوز بالایی که لازم است اغلب خواب آلودگی ایجاد می‌کند. از فلبات نیز می‌توان به عنوان درمان کمکی استفاده کرد و دارای عوارض خونی و کبدی است.

□ **استاتاتوس اپی‌لپتیکوس:** دیازپام یا لورازپام وریدی غالباً حمله را خاتمه می‌دهند و برای کنترل کوتاه‌مدت مؤثر هستند. برای درمان درازمدت از فنی توئین وریدی استفاده می‌شود چرا که بسیار مؤثر بوده و کمتر از بنزودیازپین‌ها و باریتورات‌ها، خواب آور (Sedative) است. با این حال چون فنی توئین، کاربیدوتوكسیک (احتمالاً به دلیل حلال آن پروپیلین گلیکول) است، فومن فنی توئین تزریقی ( محلول در آب) بی‌خطرتر است.

● **توجه** از فنوباریتال هم در درمان استاتاتوس اپی‌لپتیکوس به ویژه در کودکان استفاده کرد.

● **توجه** اگر استاتاتوس اپی‌لپتیکوس به درمان‌های دارویی پاسخ ندهد، قدم بعدی بیهوشی عمومی است.

□ **سایر کاربردهای داروهای ضدتشنج**

● **نورالژی تری‌ژمینال:** درمان انتخابی نورالژی تری‌ژمینال، کاربامازپین است. اکس کاربازپین نیز خاصیت ضددرد دارد، علاوه بر آنکه عوارض جانبی کمتری ایجاد می‌کند.

● **دردهای نوروپاتیک:** گاباپنتین جهت درمان دردهای نوروپاتیک از جمله نورالژی بعد از هرپس به کار می‌رود. پره‌گابالین نیز جهت درمان دردهای نوروپاتیک تأیید شده است.

## □ سینپس‌های گلوتامات و سایر مکانیسم‌ها

● **لووتیراستام:** لووتیراستام به پروتئین SV2A متصل شده و آزادسازی گلوتامات را کاهش می‌دهد.

● **والپروئیک اسید:** علاوه بر اثر بر روی کانال‌های کلیسمی، والپروئیک اسید موجب هیپرپلاریزاسیون غشاء نورون‌ها (احتمالاً با افزایش نفوذ پذیری کانال‌های پتانسیمی) می‌شود.

● **رتیگابین (ازوگابین):** موجب تقویت فعالیت کانال‌های پتانسیمی شده و دپلاریزاسیون پایانه‌های گلوتامات را مهار می‌کند.

● **پرامپانل:** یک آتناگونیست غیررقبابی بر روی رسپتورهای AMPA گلوتامات بوده که از گسترش تحریک غیرطبیعی در نورون‌های مستعد جلوگیری می‌کند.

● **فلبات:** رسپتورهای NMDA گلوتامات را بلوک می‌کند.

● **فنوباریتال:** علاوه بر اثر بر روی کانال‌های سدیم و کانال‌های کلر وابسته به GABA، فنوباریتال همچنین آتناگونیست برخی رسپتورهای گلوتامات است.

● **توپیرامات:** توپیرامات علاوه بر بلوک کانال‌های سدیمی و افزایش اثر GABA، رسپتورهای گلوتامات را بلوک می‌کند.

■ **مثال** مکانیسم عمل داروی ضدصرع **لاموتریئین** در غشای عصبی کدام مورد است؟ (دستیاری - فروردین ۹۱)

- الف) انسداد کانال سدیم  
ب) باز کردن کانال سدیم  
ج) انسداد کانال پتانسیم  
د) باز کردن کانال کلر

الف ب ج د

■ **مثال** کدام داروی ضدتشنج زیر، مهارکننده آنژیم **GABA** آمینوترانسفاراز (GABA-T) می‌باشد؟ (پرانتزی اسفند ۹۷ - قطب اکشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) تیاگابین  
ب) کلونازپام  
ج) گاباپنتین  
د) ویگاباترین

الف ب ج د

■ **مثال** مکانیسم عمل داروی ضدصرع **کاربامازپین** کدامیک از گزینه‌های زیر است؟ (پرانتزی میان دوره - آبان ۱۴۰۰)

- الف) بلوک کانال یونی کلسیم  
ب) بلوک کانال یونی سدیم  
ج) بلوک کانال یونی کلر  
د) بلوک کانال یونی پتانسیم

الف ب ج د

## کاربردهای بالینی

□ **تشنج توئینک - کلونیک ژنرالیزه**

● **داروهای انتخابی:** داروهای انتخابی جهت درمان تشنج توئینک - کلونیک ژنرالیزه (گراندمال)، والپروئیک اسید، کاربامازپین یا فنی توئین هستند.

● **داروهای جایگزین:** فنوباریتال (یا پیریمیدون) در بزرگسالان به عنوان داروی جایگزین ولی در شیرخواران به عنوان داروی اولیه به کار می‌رود.

● **سایر داروها:** لاموتریئین، لووتیراستام، لاکوزامید و توپیرامات نیز تأیید شده‌اند.

جدول ۱۰-۱. عوارض داروهای ضدتشنج	
داروهای ضدصرع	عارض
بنزوپیازپین‌ها	Sedation, تولرنس، واستگی
کاربامازپین	دوبینی، آتاکسی، اختلال شناختی، خواب آلودگی، تراوُن، القاء متابولیسم کبدی داروها، سندروم استیونس جانسون و دیسکرازی خونی شدید (نادر)
اتوسوکسیماید	دیسترس گوارشی، لتاژی، سردرد، تغییرات رفتاری آنمی آپلاستیک، نارسایی کبدی
فلبامات	Sedation، سرگیجه، آتاکسی، نیستاگموس، متابولیسم داروها را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد (پرهگالین هم مشابه گاباپنین است)
گاباپنین	لاموتریزین سرگیجه، تهوع، آتاکسی، راش، سندروم استیونس جانسون (نادر)
فنوباریتال	Sedation، اختلال شناختی، تولرنس، واستگی، القاء متابولیسم کبدی داروها، پیریمیدون نیز مشابه است.
فنی‌تؤین	نیستاگموس، دوبینی، استئوپرور، القاء متابولیسم کبدی داروها، هیپرپلازی لثه، هیرسوتیسم، آنمی ها، نوروپاتی محیطی خواب آلودگی، سرگیجه، آتاکسی، گندی سایکوموتور، اختلال حافظه، پارسیتی، کاهش وزن، میوبی حاد
توبیرامات	خواب آلودگی، تهوع، ترمور، ریزش مو (آلپسی)، افزایش وزن، هپاتوتوكسیستی (در شیرخواران)، مهار متابولیسم داروها
ویگاباترین	Sedation، افزایش وزن، سرگیجه، اختلال در میدان دید با مصرف طولانی مدت که ممکن است غیرقابل برگشت باشد
اکس‌کاربازپین	مانند کاربامازپین بوده ولی هیپوپاترمی شایعتر است؛ ولی مانند کاربامازپین متابولیسم دارویی را القاء نمی‌کند
تیاگابین	درد شکم، تهوع، سرگیجه، ترمور، ضعف، متابولیسم دارویی را القاء نمی‌کند.
زونیسماید	سرگیجه، کافژون، آریاتاسیون، اسهال، کاهش وزن، راش پوستی، سندروم استیونس - جانسون
لووتیراستام	سرگیجه، Sedation، ضعف، تحریک پذیری، توه و سایکوز نیز ممکن است ایجاد شود.
پرامپانل	سرگیجه، خواب آلودگی، سردرد، خشونت رفتاری، خشم، تداخل دارویی با داروهای القاکننده CYP (کاربامازپین، اکس‌کاربازپین، فنی‌تؤین)
رتیگابین (ازوگابین)	سرگیجه، خواب آلودگی، کافژون، دیس آرتری، تغییر رنگ پیگمان‌های شبکیه چشم و پوست

● **بیماری دوقطبی**: ازوپروئیک اسید، در درمان بیماری دوقطبی استفاده می‌شود که در حال حاضر خط اول درمان مانیا است. کاربامازپین و لاموتریزین نیز در درمان بیماری دوقطبی مفید هستند.

● **میگرن**: داروهای ضدتشنج که ممکن است در درمان میگرن مؤثر باشند، عبارتند از:

- ۱- فنی‌تؤین
- ۲- گاباپنین
- ۳- توبیرامات

#### ■ مثال داروی انتخابی در صرع ابسانس کدام است؟

(پراترنی شهربیور ۹۱- قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

(الف) فنی‌تؤین  
(ب) فنوباریتال  
(ج) اتوسوسکیماید  
(د) فلبامات

(الف) ب (ب) ج (د)

■ مثال کدامیک از داروهای ضدصرع زیر در درمان نورالری تری زمینال مؤثر است؟

(الف) اتوسوسکیماید  
(ج) کاربامازپین

(الف) ب (ب) ج (د)

#### ■ مثال گاباپنین .....

(پراترنی شهربیور ۹۶- قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

(الف) برای تسکین دردهای نوروپاتیک ناشی از عفونت‌های هرپسی به کاربرده می‌شود.  
(ب) کانال‌های سدیم را بلوکه می‌کند.  
(ج) در نارسایی کبدی نیاز به کاهش دوز دارد.  
(د) آگونیست گیرنده گابا است.

(الف) ب (ب) ج (د)

#### عارض

عارض داروهای ضدصرع در جدول ۱۰-۱ آورده شده‌اند.

■ کاربامازپین: کاربامازپین قادر به ایجاد آنومالی‌های کرایوفاشیال و اسپینا بیفیدا در جنین مادر حامله است.

#### اسید والپروئیک

۱- نقص لوله عصبی (اسپینا بیفیدا) از عوارض اسید والپروئیک است.  
۲- اسید والپروئیک هپاتوتوكسیسیته کشندۀ دارد، این عارضه در کودکان کمتر از ۲ سال و بیمارانی که از چند داروی ضدتشنج استفاده می‌کنند، بیشتر است.

■ فنی‌تؤین: سندروم Fetal Hydantoin (هیدانتوین جنینی) در مصرف کنندگان فنی‌تؤین گزارش شده است.

■ لاموتریزین: لاموتریزین موجب راش پوستی، سندروم استیونس جانسون کشندۀ و نکرولیز اپیدرمی توکسیک می‌شود.

■ زونیسماید: زونیسماید ممکن است واکنش‌های شدید پوستی ایجاد کند.

■ فلبامات: دو عارضه مهم فلبامات، آنمی آپلاستیک و نارسایی حاد کبد است؛ به همین دلیل فلبامات فقط برای تشنج‌های شدید و مقاوم به درمان به کاربرده می‌شود.

■ مثال عارضه "نکرولیز توکسیک اپیدرم" با کدامیک از داروهای ضدتشنج زیر متحمل است؟

(دستیاری - مرداد ۹۹)

(الف) فنی‌تؤین  
(ب) توبیرامات  
(ج) گاباپنین  
(د) کاربامازپین

(الف) ب (ب) ج (د)

■ مثال سمت کبدی شدید کشندۀ از عوارض جانبی کدامیک از داروهای (پراترنی - شهربیور ۹۹)

(الف) فنی‌تؤین  
(ب) فنوباریتال  
(ج) فنی‌تؤین  
(د) اسید والپروئیک

(الف) ب (ب) ج (د)

- ب) در صورت مصرف طولانی، اختلال در متابولیسم ویتامین D، خشن شدن چهره رخ می‌دهد.
- ج) هیپرپلازی لثه و هیپرسوتیسم در بیشتر بیماران دیده می‌شود.
- ۹- جهت قطع داروهای ضدتشنج، کاهش تدریجی دوز (Dose tapering) یک اصل مهم است.
- ۱۰- قطع داروهای تشنج ابسانس (از جمله اتوسوکسیماید) از ترک داروهای ضدتشنج‌های پارشیال و تونیک - کلونیک آسان تر است.
- ۱۱- سخت ترین ترک داروهای ضدتشنج مربوط به باربیتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها است.
- ۱۲- مکانیسم اثر کاربامازپین (مانند فنی‌توئین) بلوک کانال‌های سدیم است.
- ۱۳- مکانیسم اثر ویگاپاترین مهار متابولیسم GABA است.
- ۱۴- توبیرامات رسپتورهای گلوتامات را بلوک می‌نماید.
- ۱۵- بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها اثر مهاری GABA را تمهیل می‌کنند.
- ۱۶- ایزونیازید سطح پلاسمایی، فنی‌توئین را بالا می‌برد.
- ۱۷- چون کینتیک حذف فنی‌توئین وابسته به دوز می‌باشد، مسمومیت با فنی‌توئین ممکن است تنها با افزایش اندازه در دوز ایجاد شود.
- ۱۸- (فویس فنی‌توئین) جهت درمان استاتوپسیکی (Fosphenyton) به کار برده می‌شود و به صورت وریدی تجویز می‌شود.
- ۱۹- تیاگابین، فقط به عنوان داروی کمکی در تشنج‌های پارشیال به کار برده می‌شود.
- ۲۰- برخی از داروهای ضدتشنج به ویژه کاربامازپین و فنی‌توئین می‌توانند، متابولیسم داروها را در کبد القاء کنند.
- ۲۱- والپروئیک اسید می‌تواند متابولیسم کبدی داروها را مهار کند.
- ۲۲- مکانیسم عمل داروهای ضدتشنج مهم، عبارتند از:
- بلوک کانال‌های سدیم: فنی‌توئین و کاربامازپین
  - اثر بررسپتور-A: GABA: بنزودیازپین‌ها
  - مهار GABA آمینوترانسفراز: ویگاپاترین
  - مهار ترانسپورتر GABA: تیاگابین
  - مهار کانال کلیسیمی نوع T: اتوسوکسیماید
- ۲۳- داروهای انتخابی در تشنج تونیک - کلونیک ژنرالیزه، عبارتند از:
- الف) والپروئیک اسید
  - ب) کاربامازپین
  - ج) فنی‌توئین
- ۲۴- داروهای انتخابی در تشنج پارشیل، عبارتند از:
- الف) کاربامازپین
  - ب) لاموتریزین
  - ج) فنی‌توئین
- ۲۵- داروی انتخابی در تشنج میوکلونیک، والپروئیک اسید است.
- ۲۶- درمان انتخابی نورالژی تری‌زمینال، کاربامازپین است.
- ۲۷- جهت درمان دردهای نوروپاتیک ناشی از هرپس از گاباپتین استفاده می‌شود.
- ۲۸- در حال حاضر خط اول درمان مانیا، والپروئیک اسید است.
- ۲۹- دو عارضه جانبی مهم فنی‌توئین، هیپرپلازی لثه و هیپرسوتیسم است.
- ۳۰- لاموتریزین موجب واش پوستی، سندروم استیونس جانسون کشنده و نکروز اپیدرمی توکسیک می‌شود.

- مثال کدام دارو به علت ایجاد عوارض نامطلوب در چهره بیمار مثل هیپرپلازی لثه و هیپرسوتیسم، در درمان درازمدت تشنج در یک خانم جوان، توصیه نمی‌شود؟ (پرانتزی شهربیور ۹۷- قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])
- الف) کاربامازپین  
ب) لاموتریزین  
ج) فنوباربیتال

(الف) ب ج د

### قطع داروهای ضدتشنج

- ۱- قطع داروهای ضدتشنج باید تدریجی باشد.
- ۲- قطع داروها در تشنج ابسانس (مثل اتوسوکسیماید) آسان تر از تشنج‌های پارشیال و ژنرالیزه تونیک - کلونیک است.

- مثال قطع مصرف کدامیک از داروهای ضدتشنج کمترین مشکل را ایجاد می‌کند؟ (پرهتس کاترزنگ - ترور)
- الف) کاربامازپین  
ب) اتوسوکسیماید  
ج) فنوباربیتال

(الف) ب ج د

PLUS

Next Level

### یادم باشد که

#### GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- اتوسوکسیماید و والپروئیک اسید برای درمان صرع ابسانس به کار برده می‌شوند. اتوسوکسیماید زیاد موجب Sedation نمی‌شود و تحمل (تولرانس) نسبت به آن ایجاد نمی‌شود. در صرع ابسانس، کلونازپام هم مؤثر است ولی در درازمدت موجب سرکوب CNS و تولرانس می‌شود.
- ۲- مکانیسم عمل اتوسوکسیماید، بلوک کانال‌های کلیسیمی نوع T است.

- ۳- اسید والپروئیک سطح داروهایی مثل کاربامازپین، لاموتریزین، فنوباربیتال و فنی‌توئین را بالا می‌برد.
- ۴- گاباپتین، ویگاپاترین و بنزودیازپین‌ها (کلونازپام و دیازپام) بر متابولیسم داروهای دیگر اثر ندارند.

- ۵- مصرف اسید والپروئیک در دوران حاملگی ممنوع است؛ چرا که تراویزون بوده و موجب نقاچیص لوله عصبی (به ویژه اسپینا بیفیدا) می‌شود.
- ۶- مصرف درازمدت فنی‌توئین موجب نوروپاتی محيطی (کاهش رفلکس‌های تاندونی عمقی در اندام تחתانی) می‌شود.

- ۷- مصرف فنی‌توئین در افراد تحت درمان با دوز نگهاده رنده متادون تظاهرات مسمومیت اپیتوئید (سرکوب تنفسی) بوجود می‌آورد. فنی‌توئین با القاء آنزیم‌های کبدی موجب بالارفتن سرعت متابولیسم متادون و درنتیجه علائم ترک اپیتوئید می‌شود.

- ۸- عوارض شایع فنی‌توئین عبارتند از:
- الف) نیستاگموس، دوبینی و آتاکسی

# دارو درمانی پارکینسون

## آنالیز آماری سؤالات فصل ۱۱

درصد سؤالات فصل ۱۱ در ۲۰ سال اخیر: ۲۵٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

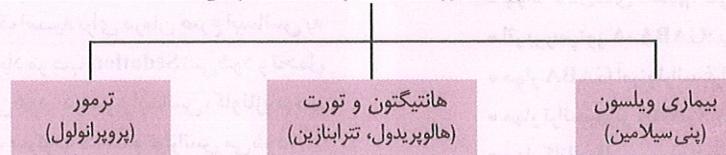
۱- مکانیسم عمل داروهای ضدپارکینسون، ۲- درمان ترمور فیزیولوژیک با بتا بلکرها، ۳- درمان سندروم پاهای بی قرار

## Preview

### داروهای مورد استفاده در پارکینسونیسم



### داروهای مورد استفاده در اختلالات حرکتی



■ **پاقوژن:** در پارکینسون تعادل بین استیلکولین و دوپامین به صورت زیر بر هم می خورد:

- ۱- کاهش دوپامین در سیستم نیکرواستریاتال
- ۲- کاهش دوپامین موجب افزایش فعالیت کلینرژیک و کاهش فعالیت گاباژرژیک می شود.

■ **پارکینسونیسم دارویی:** برخی از داروهایی می توانند به صورت برگشت پذیر علائم پارکینسون ایجاد کنند، این داروهای عبارتند از:

- ۱- داروهای آنتی سایکوتیک: داروهای آنتی سایکوتیک بلوک کننده رسپتور دوپامین می توانند موجب علائم پارکینسون شوند، شایع ترین داروها بوتیروفونون ها و فنوتیازین ها هستند.
- ۲- رزپرین با دوز بالا

۳- **MPTP:** می تواند موجب پارکینسونیسم غیرقابل برگشت شود.

## پارکینسونیسم

■ **فیزیوپاتولوژی:** پارکینسونیسم (فلج آریتان) یک اختلال حرکتی شایع بوده که به علت اختلال در عملکرد گانگلیون بازالت ایجاد می شود.

■ **علائم بالینی:** رژیدیتی عضلات اسکلتی، آکبزی (یا برادی کینزی)، چهره بدون احساس و ترمور در وضعیت استراحت از علائم پارکینسونیسم هستند.

■ **پارکینسونیسم اولیه:** علت مشخصی نداشته و با افزایش سن و درد هد پنجم و ششم رخ می دهد. موتاسیون در زن Parkin Synuclein یا

است وجود داشته باشد. بروز پارکینسون در افرادی که به طور مزمن داروهای ضد التهابی مصرف می کنند، کاهش می یابد ولی در کشاورزان و مواجهه با سرب و منگنز افزایش می یابد.

چند ماه مصرف لوودوپا، بیمار نسبت به تهوع آوری لوودوپا، تحمل پیدا می‌کند.

● **عوارض قلبی:** هیپوتانسیون اوتواتستاتیک به ویژه در ابتدای درمان شایع است. سایر عوارض قلبی، شامل تاکی‌کاردی، آسیستول و آریتمی قلبی (نادر) هستند.

● **عوارض حرکتی:** در ۸۰٪ بیماران، دیسکینزی رخ می‌دهد که اغلب با گره آتنوز در صورت و دیستال اندام‌ها همراه است. بعضی از بیماران ممکن است دچار گره، بالیسموس، میوکلونوس، تیک و ترمور شوند.

● **عوارض رفتاری:** تغییرات رفتاری شامل اضطراب، آژیتاسیون، کانفیوژن، هذیان، توهمندی و افسردگی هستند.

#### کنتراندیکاسیون‌ها

- ۱- مصرف لوودوپا در بیماران با سابقه سایکوز، کنتراندیکه است.
- ۲- لوودوپا با ایجاد میدریاز موجب افزایش فشار چشم می‌شود، به همین دلیل در گلوكوم زاویه باز باید با احتیاط مصرف شود و در گلوكوم زاویه بسته، کنتراندیکه است.

!**توجه** لوودوپا پیش‌ساز ملانین بوده و می‌تواند موجب فعال گردیدن ملانوم بدخیم شود.

■ **مثال کاربی دوپا** در درمان بیماری پارکینسون تجویز می‌شود، چون...

(پرانتزی اسفند ۹۵ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اموزان])

- الف) مهارکننده محیطی متاپولیسیم لوودوپا است.
- ب) مانع تجزیه دوپامین می‌شود.
- ج) پیش ساز دوپامین است.
- د) آگونیست رسپتور دوپامینی است.

#### الف ب ج د

■ **مثال** در یک بیمار ۶۰ ساله مبتلا به پارکینسون داروی لوودوپا تجویز

شده است. موارد زیر بایستی به اطلاع بیمار رسانده شود، بجز:

(پرانتزی اسفند ۹۴ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- الف) وقتی بیمار می‌ایستد ممکن است دچار گیجی شود.
- ب) دارو موجب بهبود علائم می‌شود ولی اثرات آن دائمی نیست.
- ج) در طول درمان ممکن است، دارو موجب تغییر رنگ ادرار به نارنجی شود.
- د) در طی درمان احتمال بروز پرسنی‌های عضلانی غیرقابل کنترل وجود دارد.

#### الف ب ج د

### آگونیست‌های دوپامین

■ **پرامی‌پکسول:** یک داروی غیرآرگوت بوده که تمایل زیادی به رسپتور D3 دوپامین دارد.

● **فارماکوکینتیک:** به صورت خوارکی، ۳ بار در روز مصرف می‌شود و بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شود. در مبتلایان به نارسایی کلیه باید دوز آن را کاهش داد.

● **کاربرد بالینی:** در پارکینسون خفیف به صورت منتوواپی و در پارکینسون پیشرفتی به همراه لوودوپا تجویز می‌شود.

■ **مثال** تمام مکانیسم‌های زیر در ایجاد بیماری پارکینسون دخالت دارند، بجز:

(دستیاری - بهمن ۷۹)

- الف) کمبود استیل کولین
- ب) مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک
- د) کمبود گابا (GABA)
- ج) کمبود دوپامین

#### الف ب ج د

### درمان

جهت درمان پارکینسون دو راه وجود دارد:

- ۱- افزایش فعالیت دوپامین در مغز
- ۲- کاهش فعالیت کلینرژیک موسکارینی در مغز

!**توجه** مفید بودن داروهای ضدپارکینسون به فعال شدن رسپتور D2 دوپامینی بستگی دارد.

### لوودوپا

#### مکانیسم‌ها

- ۱- چون فراهمی زیستی دوپامین پائین بوده و قادر به عبور از سد خونی - مغزی نیست؛ لذا از پیش‌ساز آن، لوودوپا (L-dopa) استفاده می‌شود.

۲- لوودوپا به کمک انتقال دهنده LAT وارد مغز شده و به کمک آنزیم DOPA دکربوکسیلاز به دوپامین تبدیل می‌شود.

۳- لوودوپا معمولاً همراه با کاربی دوپا (دارویی که از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کند ولی DOPA دکربوکسیلاز را در بافت‌های محیطی مهار می‌کند) مصرف می‌شود. با این ترکیب دوزهای پائین تر لوودوپا مؤثر بوده و عوارض جانبی محیطی، کمتر است.

■ **اثرات دارویی:** لوودوپا علائم پارکینسون به خصوص برادی‌کینزی را کم می‌کند. همچنین میزان مرگ و میر را کاهش می‌دهد، ولی موجب درمان قطعی پارکینسون نمی‌شود. پاسخدهی به لوودوپا با گذشت زمان کاهش می‌یابد.

■ **پدیده خاموش - روشن (On-Off phenomena):** پاسخ بالینی به دارو ممکن است نوسانات سریعی داشته باشد و طی چند ساعت از آکینزی (زمان Off) به بهبود حرکتی (زمان On) تبدیل می‌شود ولی اغلب با دیس‌کینزی همراه است. این پدیده، خاموش - روشن نامیده می‌شود.

#### درمان پدیده خاموش - روشن

۱- دوره‌های خاموش ممکن است به آپیمورفین پاسخ دهدند.

۲- داروهای مهارکننده کاتکول - O - متیل ترانس‌فراز (COMT) گاهی به صورت کمکی جهت کاهش نوسانات تجویز می‌شوند.

۳- هر چند تعطیلات دارویی عوارض دارویی را کاهش می‌دهند ولیکن

به ندرت موجب بهبود نوسانات پاسخ به درمان شده و دیگر توصیه نمی‌شوند.

■ **عوارض جانبی:** عوارض جانبی لوودوپا وابسته به دوز بوده و عبارتند از:

● **عوارض گوارشی:** بی‌اشتهاایی، تهوع و استفراغ عوارض گوارشی لوودوپا بوده که با تجویز دارو در دوزهای منقسم کاهش می‌یابد. پس از

**مثال آپومرفین در کدام گروه از داروهای ضد پارکینسون قرار دارد؟**

(پرانتزی - شهریور ۹۲)

- (الف) مهارکننده‌های MAO
- (ب) آگونیست‌های دوپامینی
- (ج) مهارکننده‌های COMT (کاتکول - O-متیل - ترانسفراز)
- (د) مهارکننده‌های موسکارینی

الف ب ج د

● **عوارض جانبی**

- ۱- اشتها، تهوع و استفراغ، هیپوتانسیون و ضعیتی و دیسکینزی از عوارض پرامی‌پکسول هستند.
- ۲- عوارض منتال از جمله کانفیوژن، توهمندی، هذیان و رفتارهای تکانشی (مثل قمار) از عوارض دارویی بوده و در پرامی‌پکسول (و روپی‌نیروول) شایع‌تر از لوودوپا هستند.
- ۳- تمايل زياد به خوابیدن يك از عوارض نادر پرامی‌پکسول است.

● **کنتراندیکاسیون‌ها:** مصرف پرامی‌پکسول در موارد زیر کنتراندیکه است:

- ۱- زخم پیتیک فعال
- ۲- بیماری‌های سایرکوتیک
- ۳- انفارکتوس میوکارد اخیر

■ **روپی‌نیروول:** این دارو نیز غیرارگوت بوده و آگونیست رسپتور D2 دوپامین است.

● **کاربید بالینی:** روپی‌نیروول به صورت منوترایپی و همچنین به همراه لوودوپا جهت کاهش شدت نسوانات پاسخ استفاده می‌شود.

● **فارماکوکینتیک:** به صورت خوارکی، ۳ بار در روز تجویز می‌شود. روپی‌نیروول توسط آنزیم CYP1A2 در کبد متabolized می‌شود.

● **تدالخالت دارویی:** کافئین و وارفارین نیز توسط آنزیم CYP1A2 متabolized می‌شوند، کلیرانس روپی‌نیروول را کاهش می‌دهند.

● **عوارض و کنتراندیکاسیون‌ها:** عوارض و کنتراندیکاسیون‌های روپی‌نیروول مشابه پرامی‌پکسول است.

■ **آپومورفین:** یک آگونیست قدرتمند رسپتور دوپامین است.

● **کاربید بالینی:** در صورت تزریق زیرجلدی موجب بهبود سریع (در طی ۱۰ دقیقه) ولی موقت (۱-۲ ساعته) در دوره خاموشی آگینزی بیمارانی می‌شود که درمان دوپامینزیک دریافت می‌کنند.

● **عوارض جانبی**

۱- این دارو موجب تهوع شدیدی می‌شود، لذا درمان تهوع با دارویی مثل تری‌متوبنزازاید به مدت ۳ روز لازم است.

۲- سایر عوارض جانبی عبارتند از: دیسکینزی، هیپوتانسیون، خواب‌آلودگی و تعیق.

■ **روتیگوتین (Rotigotine):** یک آگونیست دوپامینی جدید بوده که به صورت پچ پوستی تجویز می‌شود. این دارو اثر آهسته‌ترو مداوم تری نسبت به آگونیست‌های خوارکی دوپامین دارد.

■ **بروموکربیتین:** برومکربیتین یک آلالکالوئید ارگوت بوده و آگونیست نسبی رسپتورهای D2 دوپامینی در CNS است.

● **کاربید بالینی:** تجویز برومکربیتین جهت درمان پارکینسون منسخ شده است.

● **عوارض**

۱- بی‌اشتها، تهوع و استفراغ، دیسکینزی و هیپوتانسیون ارتواستاتیک از عوارض شایع برومکربیتین هستند.

۲- اثرات رفتاری برومکربیتین عبارتند از: کانفیوژن، توهمندی و هذیان.

۳- اثرات مرتبط با ارگوت برومکربیتین شامل اریتروملاژی و انفیلتراسیون دیوی هستند.

**مهارکننده‌های منوآمینواکسیداز**

■ **mekanissem عمل**

● **سلزیلین و راسازلیلین:** این داروهای مهارکننده‌های انتخابی منوآمینواکسیداز نوع B (MAO-B) هستند. منوآمینواکسیداز نوع B، موجب متابولیسم دوپامین می‌شود.

● **سافینامید:** سافینامید نیز مهارکننده انتخابی MAO-B بوده که اخیراً تائید شده است.

■ **کاربردهای بالینی**

● **سلزیلین:** سلزیلین به همراه لوودوپا به کاربرده می‌شود ولی به صورت منوترایپی مؤثر نیست.

● **راسازلیلین:** راسازلیلین قوی تر بوده به صورت منوترایپی در پارکینسون زودرس علامتدار به کاربرده می‌شود.

● **سافینامید:** این دارو به صورت منوترایپی مؤثر نیست.

■ **عوارض جانبی:** عوارض مهارکننده‌های منوآمینواکسیداز، عبارتند از: بی‌خوابی، تغییرات خلق، دیسکینزی، دیسترس گوارشی و هیپوتانسیون تداخلات دارویی

■ **مپریدین:** مصرف هم‌زمان این داروها با مپریدین موجب آزیتاسیون، دلیریوم و مورتالیتی می‌شود.

■ **SSRI:** مصرف هم‌زمان سلزیلین با داروهای SSRI ممکن است موجب سندروم سروتونین شود.

**مهارکننده‌های کاتکول - O- متیل ترانسفراز (COMT)**

■ **mekanissem عمل:** انتاکاپون و تولکاپون، مهارکننده کاتکول - O- متیل ترانسفراز (COMT) هستند.

● **COMT:** آنزیم COMT در CNS و بافت‌های محیطی وجود دارد و موجب تبدیل لوودوپا به OMD-3 می‌شود. افزایش OMD-3 موجب کاهش پاسخ‌دهی به لوودوپا می‌شود.

● **توجه:** انتاکاپون فقط در بافت محیطی اثر می‌کند.

● **کاربردهای بالینی:** این داروها در همراهی با لوودوپا - کاربیدوپا جهت موارد به کاربرده می‌شوند:

۱- کاهش نسوانات پاسخ به درمان

۲- افزایش پاسخ به درمان

۳- طولانی کردن زمان روش (On-time)

● **توجه:** تولکاپون ۳ بار و انتاکاپون ۵ بار در روز تجویز می‌شوند.

● **عوارض جانبی**

۱- بی‌اشتها، تهوع و استفراغ، هیپوتانسیون وضعیتی و دیسکینزی از عوارض پرامی‌پکسول هستند.

۲- عوارض منتال از جمله کانفیوژن، توهمندی، هذیان و رفتارهای تکانشی (مثل قمار) از عوارض دارویی بوده و در پرامی‌پکسول (و روپی‌نیروول) شایع‌تر از لوودوپا هستند.

۳- تمايل زياد به خوابیدن يك از عوارض نادر پرامی‌پکسول است.

● **کنتراندیکاسیون‌ها:** مصرف پرامی‌پکسول در موارد زیر کنتراندیکه است:

۱- زخم پیتیک فعال

۲- بیماری‌های سایرکوتیک

۳- انفارکتوس میوکارد اخیر

■ **روپی‌نیروول:** این دارو نیز غیرارگوت بوده و آگونیست رسپتور D2 دوپامین است.

● **کاربید بالینی:** روپی‌نیروول به صورت منوترایپی و همچنین به همراه لوودوپا جهت کاهش شدت نسوانات پاسخ استفاده می‌شود.

● **فارماکوکینتیک:** به صورت خوارکی، ۳ بار در روز تجویز می‌شود. روپی‌نیروول توسط آنزیم CYP1A2 در کبد متabolized می‌شود.

● **تدالخالت دارویی:** کافئین و وارفارین نیز توسط آنزیم CYP1A2 متabolized می‌شوند، کلیرانس روپی‌نیروول را کاهش می‌دهند.

● **عوارض و کنتراندیکاسیون‌ها:** عوارض و کنتراندیکاسیون‌های روپی‌نیروول مشابه پرامی‌پکسول است.

■ **آپومورفین:** یک آگونیست قدرتمند رسپتور دوپامین است.

● **کاربید بالینی:** در صورت تزریق زیرجلدی موجب بهبود سریع (در طی ۱۰ دقیقه) ولی موقت (۱-۲ ساعته) در دوره خاموشی آگینزی بیمارانی می‌شود که درمان دوپامینزیک دریافت می‌کنند.

● **عوارض جانبی**

۱- این دارو موجب تهوع شدیدی می‌شود، لذا درمان تهوع با دارویی مثل تری‌متوبنزازاید به مدت ۳ روز لازم است.

۲- سایر عوارض جانبی عبارتند از: دیسکینزی، هیپوتانسیون، خواب‌آلودگی و تعیق.

■ **روتیگوتین (Rotigotine):** یک آگونیست دوپامینی جدید بوده که به صورت پچ پوستی تجویز می‌شود. این دارو اثر آهسته‌ترو مداوم تری نسبت به آگونیست‌های خوارکی دوپامین دارد.

■ **بروموکربیتین:** برومکربیتین یک آلالکالوئید ارگوت بوده و آگونیست نسبی رسپتورهای D2 دوپامینی در CNS است.

● **کاربید بالینی:** تجویز برومکربیتین جهت درمان پارکینسون منسخ شده است.

● **عوارض**

۱- بی‌اشتها، تهوع و استفراغ، دیسکینزی و هیپوتانسیون ارتواستاتیک از عوارض شایع برومکربیتین هستند.

۲- اثرات رفتاری برومکربیتین عبارتند از: کانفیوژن، توهمندی و هذیان.

۳- اثرات مرتبط با ارگوت برومکربیتین شامل اریتروملاژی و انفیلتراسیون دیوی هستند.

## ■ عوارض

- ۱- عوارض این داروها به علت افزایش میزان لوودوپا بوده و عبارتند از: دیسکینزی، دیسترس گوارشی و هیپوتانسیون وضعیتی
- ۲- گاهی لازم است در چند روز اول تجویز داروهای مهارکننده COMT دوز لوودوپا، کاهش داده شود.
- ۳- اختلالات خواب و نارنجی شدن رنگ ادرار از سایر عوارض این داروها هستند.
- ۴- تولکاپون، آنزیم های کبدی را افزایش داده، همچنین می تواند موجب نارسایی حاد کبد شود. لذا در مصرف کنندگان این دارو تسبیه های عملکردی کبد باید به صورت روتین و منظم انجام شود.

■ **مثال** کدامیک از موارد زیر در مورد داروی **Tolcapone** صحیح است؟  
(دستیاری - اردیبهشت ۹۲)

- الف) مهارکننده آنزیم کولین استیل ترانسفراز است.
- ب) باعث انسداد گیرنده D2 دوپامینی می شود.
- ج) باعث کاهش پاسخ به لوودوپا می شود.
- د) منجر به افزایش آنزیم های کبدی و نارسایی حاد کبد می گردد.

الف ب ج د

## درمان سایر اختلالات حرکتی



### ترموم فیزیولوژیک و اسنثیال (اولیه)

#### آmantادین

■ مکانیسم عمل: مکانیسم عمل آmantادین نامشخص بوده ولی موجب افزایش تولید دوپامین یا مهار بازجذب آن می شود. آmantادین اثرات ضد دیوروسی و آنتی موسکارینی هم دارد.

■ کاربرد بالینی: این دارو می تواند برادی کینزی، رژیدیته و ترمور را فقط برای مدت چند هفته کم کند.

#### عوارض جانبی

■ **عوارض رفتاری:** بی قراری، آریتاپسیون، بی خوابی، کانفیوژن، توهمندی و سایکوز توکسیک حاد

■ **عوارض پوستی:** لیودورتیکولاریس

■ **سایر عوارض:** اختلالات گوارشی، احتباس ادراری و هیپوتانسیون وضعیتی

■ **نکته:** آmantادین موجب ادم محيطی می شود که به دیورتیکها پاسخ می دهد.

■ **مثال** کدام دارو تصور می گردد که از طریق افزایش ساخت، آزادسازی یا مهار بازجذب دوپامین، در درمان بیماری پارکینسون مؤثر است؟  
(دستیاری - اردیبهشت ۱۴۰۱)

- الف) تولکاپون
- ب) آmantادین
- د) لوودوپا
- ج) پرامیپکسول

الف ب ج د

### داروهای بلوک کننده استیل کولین (آنتی موسکارینی)

■ مکانیسم عمل: این داروها با بلوک ریپتورهای موسکارینی، اثرات تحریکی نورون های کلینریزیک را بر سلول های استریاتوم کاهش می دهند.

- **انواع:** داروهای این گروه، عبارتند از:
- ۱- بنزو تروپین
  - ۲- بی پریدین
  - ۳- اور فنادرین

■ **کاربرد بالینی:** موجب بهبود ترمور و ریزیدیتی پارکینسون می شوند ولی برباری کینزی اثر اندرکی دارند. این داروهای پارکینسونیسم به عنوان داروی کمکی به کار می روند و می توانند علائم اکستراپیرامیدال قابل برگشت ناشی از داروهای ضد سایکوز را برطرف کنند.

#### عوارض جانبی

- ۱- از عوارض این داروها می توان به خواب آلودگی، عدم تمرکز، کانفیوژن، هذیان و توهمندی اشاره نمود.
- ۲- این داروها دیسکینزی تأخیری (Tardive) ناشی از مصرف طولانی مدت داروهای ضد سایکوز را تشیدید می کنند.
- ۳- عوارض محیطی این داروها مثل داروهای شبه آتروپینی است.

## درمان سایر اختلالات حرکتی



### ترموم فیزیولوژیک و اسنثیال (اولیه)

#### آmantادین

■ **ظاهر بالینی:** ترموم فیزیولوژیک و اولیه هر دو با ترمور وضعیتی (Postural tremor) تظاهر می یابند.

■ **عوامل تشدید کننده:** اضطراب، خستگی و برشی داروهای (از جمله برونوکدیلاتورها، ضد افسردگی های سه حلقه ای و لیتیوم) این ترمورها را تشدید می کنند.

#### درمان

● **پروپر انولول:** از پروپر انولول در درمان ترموم فیزیولوژیک و ترمور اولیه استفاده می شود.

■ **نکته:** بتا بلوکرها در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، آسم، دیابت یا هیپوگلیسمی باید بااحتیاط مصرف شوند.

● **متوپرولول:** متوپرولول یک بتا بلوکر انتخابی B1 بوده که در مبتلایان به بیماری های ریوی استفاده می شود.

● **داروهای ضد صریع:** داروهای ضد صریع مانند گابا پنتین، پیری میدین، توبیپرامات و تزیریک عضلانی بوتولینوم توکسین نیز در درمان ترمور اسنثیال به کار برده می شوند.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر جهت کنترل ترمور اسنثیال در فرد مبتلا به بیماری ریوی تجویز می گردد؟ (پرانتزی اسفند ۹۶ - دانشگاه آزاد اسلامی)

- الف) پروپر انولول
- ب) متوپرولول
- ج) تولکاپن
- د) لوودوپا

الف ب ج د

## درمان سایر اختلالات حرکتی



### ترموم فیزیولوژیک و اسنثیال (اولیه)

#### آmantادین

■ **مکانیسم عمل:** این داروها با بلوک ریپتورهای موسکارینی، اثرات تحریکی نورون های کلینریزیک را بر سلول های استریاتوم کاهش می دهند.



## سندروم پاهاي بي قرار

■ علائم باليني: اين سندروم كه علت آن نامشخص است با احساس ناراحتی در اندازها به ویژه در هنگام استراحت ظاهر می یابد.

■ ريسك فاكتورها: اغلب در زنان حامله و بيماران اورميک و ديباتيك رخ می دهد.

### درمان

1- درمان دوپامينزويك در اين بيماران ارجح است. پرامي پكسول و روپي نيرول مورد تائيد قرار گرفته اند.

2- ضد دردهای اپيوئيدي، بنزوديازيبين ها و برخی داروهای ضدتشنج (مثل گاباپنتين) نيز به کار برده می شوند.

■ مثال تمام داروهای زیر برای درمان سندروم پاي بي قرار به کار می روند، بجز:

- (پراترنی اسفند ۹۳ - قطب ۳ کشوری (دانشگاه همان و کرانشاده))
- الف) گاباپنتين
- ب) پرامي پكسول
- ج) فلوكستين
- د) اكسى كدون

(الف) (ب) (ج) (د)

PLUS

Next Level

## يادم باشد كه

### GUIDELINE & BOOK REVIEW

1- لوودوپا معمولاً همراه با کاربپا دوپا تجویز می شود. کاربپا، DOPA دکربوکسیلاز را در بافت محیطی مهار می کند.

2- پاسخ باليني به لوودوپا، نوسانات سریعی داشته و طی چند ساعت از آنکینزی (زمان Off) به بهبود حرکتی (زمان On) تبدیل می شود. به اين پدیده، On-Off phenomenon گفته می شود. دوره های خاموش ممکن است به آپومورفین پاسخ دهند.

3- مصرف لوودوپا در مبتلایان به سایکوز و گلوکوم زاویه بسته کنتراندیكه است.

4- عوارض جانبي مهم لوودوپا، عبارتند از:

- الف) دیسترس گوارشي
- ب) دیسکینزی

ج) هیپوتانسیون وضعیتی

(د) پدیده خاموش - روشن (On-Off)

5- لوودوپا يك پيش ساز ملانين بوده و می تواند موجب فعال شدن ملانوم بدخيم شود.

6- در ۸۰٪ از بيمارانی كه لوودوپا مصرف می کنند، ديسکينزی رخ می دهد. ديسکينزی در افرادی که به صورت توان تحت درمان با لوودوپا و کربپا دوپا هستند، شایع تر است.

7- پرامي پكسول، آگونیست رسپتور D3 دوپامین و روپي نيرول، آگونیست رسپتور D2 دوپامین است.

8- سلالزيلين و راساژيلين، مهارکننده انتخابي منوآمينواكسيداز نوع (MAO-B) هستند.



## بيماري هانتينگتون و سندروم تورت

■ بيماري هانتينگتون: بيماري هانتينگتون يك بيماري با توارث اتوزوم غالب ناشی از زن هانتينگتون است.

● فيزيوپاتولوژي: اين بيماري به علت عدم تعادل نوروترانسミترها (کاهش فعالیت GABA و افزایش فعالیت دوپامین) ایجاد می شود. اختلال کلینرژیک هم ممکن است وجود داشته باشد.

### درمان دارويي

1- داروهای تخلیه کننده آمین: ترباتنازين و رزپین در اين گروه قرار دارند که عوارض جانبی رزپین کمتر است.

2- آنتاگونیست های رسپتور دوپامین: هالوپریدول و پرفنازین در اين گروه قرار داشته و در برخی از بيماران مؤثر هستند.

### 3- الانزپاپين

### سندروم تورت (Tourette)

#### اتيولوژي: نامعلوم

#### درمان دارويي

1- هالوپریدول و ساير بلوكر کننده های D2 دوپامین (مثل پیموزاید) در درمان سندروم تورت به کار می روند.

2- کاربامازيبين، کلونازپام و کلونیدين نيز مورد استفاده قرار گرفته اند، ولی اثربخشی کمتری دارند.

## ديسکينزی ناشی از دارو

■ پارکينسونیسم دارويي: علائم پارکينسونیسم ناشی از داروهای ضد سارکوز، اغلب با کاهش دوز داروها، تغيير دارو یا درمان با بلوكرهای موسکاریني، قابل برگشت هستند.

■ ديستوني حاد: در ديستوني حاد، تجويز بنزوتروپين یا ديفن هيدرامين تزريقي کمک کننده است. لوودوپا و بروموكريپتين مفید نیستند، چرا که رسپتورهای دوپامینی توسط داروهای ضد سایکوز بلوك شده اند.

■ ديسکينزی تأخيري: ديسکينزی تأخيري که در اثر استفاده از داروهای ضد سایکوز قدیمی ترايجاد می شود، معمولاً برگشت پذیر نیست. دیوتورباتنازين و ولبنازين که مهارکننده های اختصاصی VMAT2 هستند در درمان ديسکينزی تأخيري نتایج خوبی در مطالعات باليني داشته اند.



## بيماري ويلسون

■ اتيولوژي: بيماري ويلسون با اختلال در متابولیسم مس موجب رسوب مس در گبد و سایر بافت های بدن می شود. نحوه توارث اين بيماري به صورت مغلوب است.

### درمان

1- در درمان بيماري ويلسون از پنی سیلامین استفاده می شود. از عوارض اين دارو می توان به دیسترس گوارشي، میاستنی، نوروپاتی اپتیک و دیسکرازی های خونی اشاره نمود.

2- سایر داروهایی که در درمان بيماري ويلسون به کار برده می شوند، عبارتند از:

(الف) ترینتین (Trintine)

(ب) تتراتيوبولیدات

www.kaci.ir

۱۴- از پروپرانولول در درمان ترمور فیزیولوژیک و ترمور اولیه استفاده می‌شود. متوبروولول یک بتا بلک انتخابی  $\beta$  بوده که در مبتلایان به بیماری‌های ریوی استفاده می‌شود.

۱۵- در درمان بیماری هانتینگتون از تترابتازین، رزپین، هالوپریدول و پرفنازین استفاده می‌شود.

۱۶- داروهایی که در درمان سندروم پاهاست بی‌قرار به کار برده می‌شوند، عبارتند از:

(الف) پرامیکسول و روپی‌نیروول

(ب) ضد دردهای اوبیوئیدی

(ج) بنزو دیازپین‌ها

(د) گاباپین

۱۷- دوداروی مؤثر در درمان سندروم تورت، هالوپریدول و پیموزاید هستند.

۱۸- در دیستونی حاد، تجویز بنزوپروپین یا دیفن‌هیدرامین مؤثر است.

۹- انتاکاپون و تولکاپون، مهارکننده کاتکول - O - متیل ترانس‌فراز (COMT) هستند.

۱۰- پرامی‌پکسول و روپی‌نیروول آگونیست‌های غیرارگوت دوپامین هستند و قبل از لوودوبا برای درمان پارکینسون خفیف استفاده می‌شوند.

۱۱- روپی‌نیروول یک فعال‌کننده رسپتور D2 دوپامین است. کانفیوژن توهمند و هذیان در مصرف کنندگان این دارو نسبت به لوودوبا بیشتر است. روپی‌نیروول توسط آنزیم CYP1A2 کبدی متabolیزه شده و توسط کافئین و اوارفارین سطح پلاسمایی آن افزایش می‌یابد.

۱۲- انتاکاپون یک مهارکننده کاتکول - O - متیل ترانس‌فراز (COMT) است که جهت درمان کمکی در افراد تحت درمان با لوودوبا - کربی‌دوپا استفاده می‌شود.

۱۳- تولکاپون، آنزیم‌های کبدی را بالا می‌برد، همچنین این دارو می‌تواند موجب نارسایی حاد کبد شود، لذا در مصرف کنندگان این دارو تست‌های عملکرد کبد باید به صورت روتین و منظم انجام شود.





❖ درصد سؤالات فصل ۱۲ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۳۸

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

۱- عوارض جانبی داروهای آنتی سایکوتیک و لیتیوم، ۲- دارو درمانی اختلالات دوقطبی

## Preview



### طبقه‌بندی

#### داروهای آنتی سایکوتیک قدیمی یا کلاسیک

● مکانیسم عمل: این داروهای بلوک‌کننده رسپتور D2 دوپامینی هستند.

#### انواع

۱- فنوکسیازین‌ها: کلرپرومازین، فلووفنازین و تیوریدازین

۲- بوتیروفون‌ها: هالوپریدول

۳- تیوگرانتین‌ها: تیوتیکس

#### داروهای آنتی سایکوتیک جدید یا نسل دوم

● مکانیسم عمل: این داروها بیشتر رسپتورهای 5-HT2 را بلوک می‌کنند.

#### انواع

۱- کلوزاپین

۲- اولانزایپین

### داروهای آنتی سایکوتیک

#### اندیکاسیون‌های تجویز داروهای آنتی سایکوتیک

۱- درمان اسکیزوفرنی و اختلالات سایکوتیک

۲- وضعیت‌های آریته

۳- بیماری‌های دوقطبی

۴- سندروم تورت

۵- دمانس آریته

■ **سایر رسپتورها:** داروهای آنتی‌سایکوتیک جدید رسپتورهای دیگری را مهار می‌کنند.

● **رسپتور ۵-HT2A:** بیشتر داروهای آنتی‌سایکوتیک جدید (آتیپیک) مثل اولانزایپین، ریپریدون و کوتیپیدون، رسپتور ۵-HT2A را بلوک می‌کنند.

۱- **کلوزاپین:** کلوزاپین رسپتورهای D4 و ۵-HT2A را بلوک نموده و هیچ تمایلی به رسپتور D2 ندارد.

۲- **زیپراسیدون:** زیپراسیدون آنتاگونیست رسپتورهای D2، ۵-HT2 و ۵-HT1D و آگونیست رسپتور ۵-HT1A است.

۳- **آری‌پیپرازول:** آری‌پیپرازول آگونیست نسبی رسپتور D2 و ۵-HT1A و آنتاگونیست قوی رسپتور ۵-HT2 است.

● **نکته:** داروهای آنتی‌سایکوتیک جدید (آتیپیک) عوارض اکستراپیرامیدال کمتری دارند.

● **توجه:** تمام داروهای آنتی‌سایکوتیک به جزء هالوپریدول، رسپتور H1 را بلوک می‌کنند.

■ **مثال:** کدامیک از داروهای ضد سایکوز زیرآگونیست نسبی (پارشیل آگونیست) گیرنده D2 دوپامینی است؟ (دستیاری - اردیبهشت ۹۲)

- (الف) کوتیپیدون  
(ب) ریپریدون  
(ج) فلوفنازین  
(د) آری‌پیپرازول

الف ب ج د



## اثرات

■ **بلوک رسپتورهای دوپامینی مغز:** مهمترین اثرات درمانی داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل اول، ناشی از بلوک رسپتورهای دوپامینی است.

● **مسیر مزوکورتیکال - مزوکورتیکال:** این مسیر در تنظیم تفکر و خلق مؤثر بوده و بلوک رسپتورهای دوپامینی در این مسیر موجب اثرات آنتی‌سایکوتیک می‌شود.

● **مسیر نیگرواستریاتال:** این مسیر در عملکرد اکستراپیرامیدال دخالت داشته و بلوک رسپتورهای دوپامینی در این مسیر، موجب عوارض اکستراپیرامیدال می‌شود.

● **مسیر توبرواینفاندیبولا:** این مسیر در کنترل ترشح پروولاکتین نقش داشته و بلوک رسپتورهای دوپامینی در این مسیر موجب پروولاکتینی می‌شود.

● **منطقه تحريك کهور رسپتورها (CTZ):** این منطقه، مسئول کنترل استفراغ در مدولابوده و بلوک رسپتورهای دوپامین موجب اثرات ضداستفراغ می‌شود.

■ **بلوک رسپتورهای ۵-HT1 و H1:** تقریباً تمامی داروهای آنتی‌سایکوتیک تا حدودی موجب بلوک رسپتورهای ۵-HT1 و H1 می‌شوند.

● **پادآوری:** مهمترین عوارض داروهای آنتی‌سایکوتیک نسل اول، عوارض اکستراپیرامیدال و هیپرپرولاکتینی هستند.

■ **مثال:** کدامیک از مسیرهای دوپامینزیک زیر در اسکیزوفرونزی اختلال دارد؟ (PHD فارماکولوژی)

- (الف) مزوکورتیکال  
(ب) نیگرواستریاتال  
(ج) توبرواینفاندیبولا  
(د) مدولاری پریونتیرکولار

الف ب ج د

۳- کوتیپیدون

۴- ریپریدون

۵- زیپراسیدون

۶- آری‌پیپرازول

● **مزایا:** داروهای نسل دوم یا جدید نسبت به داروهای قدیمی (کلاسیک) دارای مزایای زیر هستند:

۱- عوارض کمتر

۲- اثرات درمانی بیشتر

● **معایب:** این داروها نسبت به داروهای قدیمی، گوانتر هستند.

## فارماکوکینتیک

■ **داروهای خوراکی:** داروهای آنتی‌سایکوتیک وقتی به صورت خوراکی تجویز می‌گردند به خوبی جذب می‌شوند و چون محلول در چربی هستند به راحتی وارد CNS می‌شوند. این داروها در گید متاپولیزه شده و چون نیمه عمر طولانی دارند، اغلب یک بار در روز مصرف می‌شوند.

● **توجه:** داروهایی که سیتوکروم P450 را مهار می‌کنند، ممکن است نیمه عمر برخی از داروهای آنتی‌سایکوتیک را افزایش دهند.

■ **فرآوردهای تزریقی**

● **اندیکاسیون‌ها:** از داروهای آنتی‌سایکوتیک تزریقی در موارد زیر استفاده می‌شود:

۱- درمان سریع

۲- عدم همکاری بیمار

۳- درمان Depot

● **انواع:** داروهایی که به صورت تزریقی وجود دارند، عبارتند از: فلوفنازین، هالوپریدول، زیپراسیدون، اولانزایپین، آری‌پیپرازول

## مکانیسم عمل

■ **فرضیه دوپامین:** این فرضیه بیان می‌کند که اسکیزوفرنی به علت افزایش فعالیت دوپامین در مغز ایجاد می‌شود. این تئوری به طور کامل توجیه کننده نبوده زیرا داروهای آنتی‌سایکوتیک فقط تا حدودی در اکثر بیماران مؤثر بوده و از طرفی بسیاری از داروهای مؤثر، به سایر رسپتورها (به غیر از رسپتور D2) تایید دارند. فن سیکلیدین (PCP) موجب سندروم سایکوتیک می‌شود ولیکن اثری بر رسپتورهای دوپامینی ندارد. شواهدی که به نفع این فرضیه هستند، عبارتند از:

۱- داروهای آنتی‌سایکوتیک، رسپتورهای دوپامین (به خصوص رسپتور D2) مغز را بلوک می‌کنند.

۲- داروهای آگونیست دوپامین مثل آمفتامین و لوودوپا اسکیزوفرنی را تشدید می‌کنند.

۳- در برخی مناطق مغز در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی درمان نشده افزایش رسپتورهای دوپامینی دیده شده است.

● **رسپتورهای دوپامین:** داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی، رسپتور D2 دوپامین را بلوک می‌کنند. بلوک شدن رسپتور D2 دوپامین موجب عوارض اکستراپیرامیدال می‌شود.

■ **فرضیه سروتونین:** ویژگی داروهای آنتی‌سایکوتیک جدیدتر در اتصال به رسپتورها باعث مطرح شدن این فرضیه در مقابل فرضیه دوپامین شده است.

### □ دیس کینزی تأخیری (Tardive dyskinesia)

● **اتیولوژی:** علت دیس کینزی تأخیری، حساسیت بیش از حد رسپتورهای دوپامینی است.

● **علائم بالینی:** با حرکات گرده آشوبید عضلات لبها و حفره دهان ظاهر یافته که ممکن است غیرقابل برگشت باشد.

● **شروع علائم:** دیس کینزی تأخیری معمولاً سالها بعد از درمان با داروهای آنتی سایکوتیک رخ می دهد ولی ممکن است بعد از ۶ ماه نیز ایجاد شود. این عارضه در داروهای آنتی سایکوتیک نسل اول شایع تر است.

● **درمان:** هیچ داروی تائید شده ای برای درمان این وضعیت وجود ندارد و لیکن برخی داروهای تحقیقاتی از جمله دیوتربابنازین و ولبنازین نتایج امیدوارکننده ای داشته اند.

● **۱- افزایش دوز داروهای آنتی سایکوتیک:** ممکن است به طور موقت شدت دیس کینزی تأخیری را کاهش دهد.

● **۲- داروهای آنتی موسکارینی:** که غالباً سایر علائم اکستراپیرامیدال را کاهش می دهند، علائم دیس کینزی تأخیری را افزایش می دهند.

● **۳- با مصرف کلوzapین به جای آنتی سایکوتیک های معمول، شدت دیس کینزی تأخیری بیشتر نمی شود.**

● **اثرات اتونوم:** اثرات اتونوم این داروها به علت بلوك رسپتورهای موسکارینی محیطی و رسپتورهای آلفا آدنرژیک بوده و این عوارض در سالمندان سخت تر کنترل می شوند. با ادامه درمان، به برخی عوارض اتونوم، تحمل (تولرانس)، ایجاد می شود.

### ● شدت عوارض اتونوم

۱- تیوریدازین: حداقل

۲- کلوzapین و سایر داروهای آتیپیک: متوسط

۳- هالوپریدول: حداقل

● **اثرات شبه آتروپینی:** اثرات شبه آتروپینی (خشکی دهان، بیوست، احتباس ادراری و مشکلات بینایی) معمولاً در هنگام مصرف تیوریدازین و فنوتیازین های آلیافاتیک (مانند کلرپریومازین) تشدید می شوند. این اثرات همچنین در هنگام استفاده از کلوzapین و بیشتر داروهای آتیپیک (به غیراز زیپراسیدون و آری پیپرازول) مشاهده می گردد.

● **هیپوتانسیون وضعیتی:** داروهای آنتی سایکوتیک قدیمی (کلاسیک) (به ویژه فنوتیازین) با مهار گیرنده های آلفا موجب هیپوتانسیون وضعیتی می شوند. داروهای آنتی سایکوتیک آتیپیک (به ویژه کلوzapین و زیپراسیدون) نیز با بلوك رسپتورهای آلفا ممکن است موجب هیپوتانسیون وضعیتی شوند.

● **توجه:** مراقبت های لازم جهت جلوگیری از افتادن ناشی از هیپوتانسیون وضعیتی در سالمندان باید صورت پذیرد.

● **اختلال در افزال:** اختلال در افزال در مردانی که تحت درمان با فنوتیازین ها هستند، شایع است.

### □ عوارض آندوکرین و متابولیک

● **عوارض آندوکرین:** دوپامین مهارکننده ترشح پرولاکتین است. عوارض آندوکرین به علت بلوك رسپتورهای D2 دوپامینی در هیپوفیز رخ می دهد. با بلوك رسپتورهای دوپامینی، ترشح پرولاکتین افزایش می یابد. افزایش پرولاکتین موجب عوارض ذیر می شود:

۱- ژنیکوماستی

۲- سندروم آمنوره - گالاکتوره

۳- ناباروری

### کاربردهای بالینی

● **درمان اسکیزوفرنی:** کارآیی داروهای آنتی سایکوتیک در درمان سایکوز یکسان بوده هر چند برخی بیماران به یک داروی خاص پاسخ بهتری می دهند.

● **علام مثبت:** داروهای آنتی سایکوتیک علائم مثبت اسکیزوفرنی مثل بیش فعالیتی، توهمندی، هذیان و تفکرات عجیب و غریب را کم می کنند. اثرات مفید این داروها بعد از چند هفته ظاهر می شوند.

● **علام منفی:** داروهای جدید آتیپیک برخی از علائم منفی اسکیزوفرنی (مثل گندی هیجانی، انزواج اجتماعی و فقدان انگیزه) را بهبود می دهند و لیکن داروهای قدیمی بر روی علائم منفی اثر ندارند.

● **نکته:** در اسکیزوفرنی مقاوم به درمان، کلوzapین داروی انتخابی است.

### □ سایر اندیکاسیون های روانپزشکی و نورولوژیک

۱- بسیاری از داروهای ضد سایکوز جدید (و همچنین بنزو دیازپین ها) جهت درمان مانیا حاد تائید شده اند. این داروهای اغلب به همراه لیتیوم در درمان اولیه مانیا استفاده می شوند.

۲- آری پیپرازول و اولانزایپین برای درمان نگهدارنده و پیشگیری از مانیا در اختلالات دوقطبی تائید شده اند.

۳- داروهای نسل دوم کوتئیاپین، لورازیدون و اولانزایپین، همچنین برای پیشگیری از افسردگی در بیماران دوقطبی استفاده می شوند.

۴- داروهای ضد سایکوز همچنین جهت درمان علائم سایکوتیک اختلالات اسکیزوافکتیو، سندروم Gilles de la Tourette's و سایکوز ناشی از مصرف بیش از حد محرک های CNS به کار می روند.

● **توجه:** مولیندون اغلب در سندروم تورت به کار می رود و به ندرت در اسکیزوفرنی استفاده می شود.

۵- داروهای آنتی سایکوتیک های آتیپیک جدیدتر همچنین برای از بین بردن علائم سایکوتیک در بیماران مبتلا به آنژایمرو در پارکینسونیسم به کار برده می شوند.

### □ اندیکاسیون های غیر روانپزشکی

۱- اکثر فنوتیازین ها (بجز تیوریدازین) اثرات ضد استفراغی دارند.

پروکلرپرازین فقط به عنوان داروی ضد استفراغ به کار برده می شود.

۲- اکثر فنوتیازین های با زنجیره کوتاه به علت بلوك رسپتور H1 دارای اثرات ضد خارش، سداتیو و ضد استفراغ هستند.

### عوارض

#### □ عوارض نورولوژیک برگشت پذیر

● **سندروم شبه پارکینسون:** اثرات اکستراپیرامیدال برگشت پذیر شامل سندروم شبه پارکینسون (برادی کینزی، رُزیدیتی و ترمور) به دنبال مصرف هالوپریدول و فنوتیازین های پیپرازینی قوی تر (فلوفنازین، تری فلورپرازین) شایع تر است.

● **نکته:** پارکینسونیسم به دنبال مصرف کلوzapین و داروهای جدید شیوع کمتری دارد.

● **آکاتینزی و دیس تونی:** آکاتینزی و دیس تونی از عوارض اکستراپیرامیدال داروهای آنتی سایکوتیک بوده که غالباً با دیفن هیدرامین و داروهای آنتی موسکارینی درمان می شوند.

- (ب) فلوفنازین  
(د) کلوزاپین

الف ب ج د

**مثال آگرانولوسیتوز عارضه جانبی مهم کدامیک از داروهای آنتی‌سایکوتیک زیر است؟**  
(پرانتزی اسفند ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه کرمانشاه و همدان])

- (الف) کلوزاپین  
(ب) تیوتیکسین  
(د) ریپریدون

الف ب ج د



### سمومیت دارویی

سمومیت با داروهای ضدسایکوز کشنده نیست (به غیر از تیوریدازین). هرچند FDA درباره افزایش ریسک مرگ در درمان دماسن در افراد مسن هشدار داده است.

**درمان تشنج:** بیشتر داروهای آنتی‌سایکوتیک، آستانه تشنج را کاهش می‌دهند و می‌توانند سبب تشنج شوند که با دیازپام یا فتیوئین درمان می‌گردد.

**درمان هیپوتانسیون:** هیپوتانسیون ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک به مایع درمانی پاسخ می‌دهد.

**درمان مسمومیت با تیوریدازین:** درمان مسمومیت با تیوریدازین (و احتمالاً ریپراسیدون) به علت ایجاد عارضه قلبی مشکل است.

### لیتیوم و سایر داروهای مؤثر در اختلالات دوقطبی



### لیتیوم

**فارماکوکینتیک:** لیتیوم دارای نیمه عمری حدود ۲۰ ساعت بوده از دستگاه گوارش جذب و از کلیه با سرعتی برابر با  $\frac{1}{5}$  کراتی نین دفع می‌شود.

**سطح پلاسمایی:** سطح پلاسمایی لیتیوم با تغییر آب بدن، تغییر می‌کند.

#### سطح پلاسمایی هدف

۱- غلظت پلاسمایی لیتیوم در درمان علائم حاد باید  $L/2 - 1/2 \text{ mEq}/0.8 - 1.0 \text{ L}$  باشد.

۲- برای درمان نگهدارنده، غلظت پلاسمایی لیتیوم باید  $L/7 - 8 \text{ mEq}/0.4 - 0.6 \text{ L}$  باشد.

**افزایش سطح پلاسمایی:** عوامل زیر می‌توانند سطح لیتیوم را در خون تا سطح توکسیک بالا ببرند:

- ۱- دهیدراتاسیون
- ۲- مصرف دیورتیک‌ها (تیازیدها و دیورتیک‌ها لوب)
- ۳- داروهای NSAID
- ۴- مهارکننده‌های ACE

نکته‌ای بسیار مهم ریپریدون موجب افزایش واضح پرولاکتین می‌شود.

**عوارض متابولیک:** افزایش قابل توجه وزن و هیپرگلیسمی در اثر مصرف داروهای نسل دوم به ویژه کلوزاپین و اولانزاپین ایجاد می‌شود. این عوارض ممکن است در دوران حاملگی مشکل ساز شوند.

**توجه آری‌پیپرازول و زیپراسیدون کمتر موجب هیپرگلیسمی، هیپرپرولاکتینی و افزایش وزن می‌شوند.**

**سندروم نورولپتیک بدخیم**

**علام بالینی:** این سندروم با ریزیدیته عضلانی، اختلال در تعزیق، هیپرپریکسی و نایابی ارتونوم تظاهر می‌یابد.

**درمان:** در درمان سندروم نورولپتیک بدخیم از دانتروولن، دیازپام و آگونیست‌های دوپامینی استفاده می‌شود.

**خواب آلوگی:** خواب آلوگی (سیدیشن) به ویژه در مصرف فنوتیازین‌ها (به خصوص کلرپرومازین) دیده می‌شود.

**داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی (کلاسیک):** کمترین خواب آلوگی در بین داروهای قدیمی مربوط به فلوفنازین و هالوپریدول است.

**داروهای آنتی‌سایکوتیک جدید یا نسل دوم:** آری‌پیپرازول، کمترین خواب آلوگی را در بین داروهای نسل دوم دارد.

**سایر عوارض**

#### آریتمی

۱- دوزهای بالای تیوریدازین با اختلال در هدایت قلبی موجب آریتمی‌های خطرناکی می‌شوند.

۲- بیشتر داروهای آتیپیک به ویژه کوتیاپین و زیپراسیدون، فاصله QT را طولانی می‌کنند.

**کاهش بینایی:** کاهش بینایی به علت وسوبات شبکیه‌ای در همراهی با تیوریدازین دیده می‌شود.

**آگرانولوسیتوز:** در ۱ تا ۲٪ موارد، کلوزاپین موجب آگرانولوسیتوز می‌شود، به همین دلیل مانیتورینگ CBC الزامی است.

**تشنج:** کلوزاپین در دوزهای بالا موجب تشنج می‌شود.

**مثال کدامیک از داروهای آنتی‌سایکوتیک زیر عارضه خارج هرمی کمتری ایجاد می‌کند؟**  
(پرانتزی میان دوره - آبان ۹۶)

- (الف) هالوپریدول  
(ب) کلوزاپین  
(ج) تیوریدازین  
(د) کلرپرومازین

الف ب ج د

**مثال کدام داروی زیرمی‌تواند در یک فرد مبتلا به دیابت علائم وی را بدتر کند؟**  
(پرانتزی - شهریور ۹۹)

- (الف) هالوپریدول  
(ب) تیوریدازین  
(ج) اولانزاپین  
(د) فلوفنازین

الف ب ج د

**مثال** جوان ۲۰ ساله‌ای که سابقه کری مادرزادی و چند نوبت سنکوپ داشته است چجار سایکوز می‌شود. به علت سابقه آریتمی قلبی از بتاگلوك

استفاده می‌کند و به او توصیه شده که از مصرف برخی داروها و گریپ فروت خودداری نماید. با مصرف کدامیک از داروهای ضدسایکوز در این بیمار شناس آریتمی محتمل تر است؟  
(دستیاری - اردیبهشت ۹۳)



## سایر داروهای مؤثر در اختلالات دوقطبی

■ داروهای آنتی سایکوتیک: فاز مانیا اختلالات دوقطبی را می‌توان به کمک داروهای آنتی سایکوتیک مثل اولانزپاپین و کوئتیاپین به صورت منوترپاپی درمان کرد.

■ داروهای ضدتشنج: داروهای ضدتشنج مثل کاربامازپین و لاموتریپین نیز در مانیا حاد و برای پیشگیری از آن در فاز افسردگی به کار برده می‌شود.

● **والپروئیک اسید:** والپروئیک اسید در درمان مانیا اثری معادل با لیتیوم دارد و هم‌اکنون در مانیا حاد به عنوان انتخاب اول از آن استفاده می‌شود. در بیمارانی که مقاوم به لیتیوم هستند هم والپروئیک اسید مؤثر است. همچنین در ترکیب با لیتیوم نیز به کار برده می‌شود.

■ **مثال** تجویز کدام از داروهای زیر برای جلوگیری از بروز افسردگی در بیماران با اختلالات دوقطبی (مانیک دپرسیو) مناسب است؟

(برانترنی شهرپور ۹۱- قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

- (الف) تری فلورپرازین
- (ب) لاموتریپین
- (ج) آلپرازولام
- (د) گابپنکتین

د ب ج ۵

## PLUS

Next Level

## یادم باشد که

### GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- داروهای آنتی سایکوتیک قدیمی رسپتور D2 دوپامین را بلوك می‌کنند.

بلوک شدن رسپتورهای D2 موجب عوارض اکستراپیرامیدال می‌شود.

۲- داروهای آنتی سایکوتیک جدید (آنتیپیک) مثل اولانزپاپین، ریسپریدون و کوئتیاپین، رسپتور A-HT2A و رسپتور 5-HT1A را بلوك می‌کنند.

۳- آری پیپرازوول آگونیست نسبی رسپتور D2 و 5-HT1A و آنتاگونیست قوی رسپتور 5-HT2A است.

۴- مهمترین عوارض داروهای آنتی سایکوتیک نسل اول، عوارض اکستراپیرامیدال و هیپرپرولاکتینی هستند.

۵- بیشترین ریسک ایجاد عوارض اکستراپیرامیدال مربوط به داروی هالوپریدول است.

۶- اکثر فنوتیازین‌ها (بجز تیوریدازین) اثرات ضداستفراغی دارند.

پروکلورپرازین فقط به عنوان داروی ضداستفراغ به کار برده می‌شود.

۷- آکاتیزی و دیستونی از عوارض اکستراپیرامیدال داروهای آنتی سایکوتیک بوده که اغلب با دیفن هیدرامین و داروهای آنتی موسکارینی (بنزوتروپین) درمان می‌شوند.

۸- علت دیس‌کینزی تأخیری، حساسیت بیش از حد رسپتورهای دویامینی است. دیس‌کینزی تأخیری با حرکات گره آنتوئید عضلات لب‌ها و حفره دهان تظاهر می‌یابد.

۹- سایر عوارض داروهای آنتی سایکوتیک، عبارتند از:

● **عوارض اتونوم:** بیشترین عوارض اتونوم مربوط به تیوریدازین و کمترین آن مربوط به هالوپریدول است.

● **کاهش سطح پلاسمایی:** تقویلین و کافئین کلیرانس کلیوی لیتیوم را بالا برده، لذا سطح پلاسمایی آنرا کاهش می‌دهند.

■ **مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل لیتیوم به طور کامل مشخص نیست.

- مهار آنزیم‌های مؤثر در بازیافت اینوزیتول بی‌فسفات (PIP2) که در ساخت اینوزیتول تری‌فسفات (IP3) و دی‌آسیل گلیسرول (DAG) دخالت داردند. IP3 و DAG در انتقال آمین‌های در سیستم عصبی به ویژه توسعه گیرنده‌های آدرنو رپتور و موسکارینی مهم هستند.

۲- **مهار گلیکوزن سنتاز کیناز ۳-** (GSK-3)

۳- **β-catenin**

■ **کاربرد بالینی:** کربنات لیتیوم در درمان اختلالات دوقطبی (مانیک - دپرسیو) استفاده می‌شود؛ هرچند داروهای دیگری از جمله داروهای ضدتشنج و داروهای آنتی سایکوتیک نسل دوم نیز به همان اندازه مؤثر هستند.

● **درمان نگهدارنده:** درمان نگهدارنده با لیتیوم موجب کاهش رفتار مانیک شده و تعداد دفعات و شدت نوسانات خلقتی را کاهش می‌دهد.

● **مانیک حاد:** لیتیوم و والپروئیک اسید شروع اثر آهسته‌ای دارند.

بنابراین داروهای آنتی سایکوتیک و یا بنزو دیازپین‌ها معمولاً در شروع درمان لازم هستند. اولانزپاپین، کوئتیاپین، آری پیپرازوول، ریسپریدون و زیپر اسیدون نیز برای درمان مانیک حاد مؤثر هستند.

● **سایر کاربردها:** لیتیوم اثرات محافظتی در برابر خودکشی و خودزنی دارد.

! **توجه** متوترابی با داروهای ضدافسردگی می‌تواند ایجاد فاز مانیا را تسریع کند ولیکن داروهای ضدافسردگی نیز در درمان نگهدارنده استفاده می‌شوند.

■ **عوارض:** عوارض لیتیوم عبارتند از:

۱- عوارض نورولوژیک: ترمور، آتاکسی و آفازی

۲- بزرگی تیروئید (هیپوتیروئیدی نادر است)

۳- دیابت بی‌مزه کلیوی: یک عارضه شایع برگشت‌پذیر در دوز درمانی لیتیوم است.

۴- ادم: معمولاً از عوارض شایع لیتیوم است.

۵- راش‌های پوستی شبیه آکنه

۶- لکوسیتوز: لکوسیتوز در تمام بیماران دیده می‌شود.

● **عوارض در حاملگی:** لیتیوم در حاملگی ممکن است موجب آنومالی اپشتاین شود. هرچند خطر تراویزیستی لیتیوم در مطالعات اخیر پائین گزارش شده است ولی با این حال دیده شده که مصرف لیتیوم در حاملگی با امتیاز پائین آپکار در نوزاد ارتباط داشته است. بنابراین لیتیوم باید ۲۴-۴۸ ساعت قبل از زایمان قطع شود.

● **صرف لیتیوم در شیردهی:** صرف لیتیوم در زمان شیردهی ممنوع است.

■ **مثال** خانم ۴۵ ساله‌ای که به علت اختلال دوقطبی (مانیک - دپرسیو)

تحت درمان دارویی قرار دارد، به علت ترمور، اشکال در صحبت و پلی اوری مراجعه کرده است. در آزمایش خون وی نیز، لکوسیتوز گزارش شده است.

عوارض مذکور مربوط به کدام دارو است؟

(برانترنی اسفندا ۹۵- قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

الف) سدیم والپروات

ب) آمی تریپتیلین

ج) لیتیوم

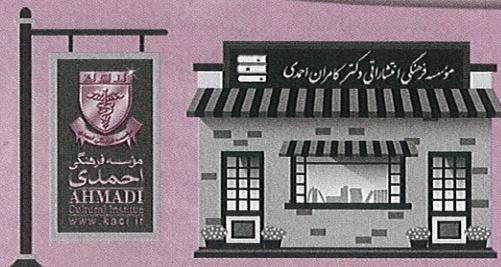
د) اولانزپاپین

الف ب ج ۵

- ۱۴- یکی از عوارض بسیار مهم کلوzapین، آگرانولوسیتوز است.
- ۱۵- عوارض اصلی لیتیوم عبارتند از: ترمور، دیابت بی مزه کلیوی، لکوسیتوز و بزرگ تیروئید
- ۱۶- کاربردهای هالوپریدول، عبارتند از:
  - اسکیزوفرنی
  - مانیاگی حاد
  - سندروم تورت
  - مسمومیت با فن سیکلیدین
  - بیماری هاتینگتون
- ۱۷- کاربامازپین و اسید والپروئیک در اختلالات دوقطبی مؤثر هستند ولی مصرف آنها در حاملگی کنتراندیکه است. برای درمان اختلالات دوقطبی در حاملگی می‌توان از اولانزپین و کوتیاپین استفاده کرد.

- عوارض شبیه آتروپینی: خشکی دهان، بیوست، احتباس ادرار و مشکلات بینایی
- هیپوکاتنسیون وضعیتی
- اختلال در انزال
- ۱۰- ریسپریدون موجب افزایش واضح پرولاکتین می‌شود.
- ۱۱- افزایش قابل توجه وزن و هیپرگلیسمی در اثر مصرف داروهای نسل دوم به ویژه کلوzapین و اولانزپین رخ می‌دهد.
- ۱۲- داروهایی که می‌توانند عوارض قلبی ایجاد کنند، عبارتند از:
  - (الف) تیوریدازین: آریتمی خطرناک
  - (ب) کوتیاپین و زیپراسیدون: طولانی کردن فاصله QT
  - ۱۳- تیوریدازین به علت ایجاد رسوبات شبکیه‌ای موجب کاهش دید می‌شود.

## راه‌های خرید مستقیم از مؤسسه فرمانکی انتشاراتی دکتر کامران احمدی



### مراجعه مستقیم به مؤسسه

تهران، خیابان شهروردی شمالی بالاتر از چهار راه  
مطهری کوچه تهمتن پلاک ۷، کد پستی: ۱۵۷۷۶۴۶۵۱۱

از طریق سایت مؤسسه به آدرس

**www.kaci.ir**

از طریق تماس تلفنی و سفارش تلفنی

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ • ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸

۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ • ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹



با خرید مستقیم از مؤسسه از بیشترین میزان تخفیف بهره‌مند خواهید شد.

در هر کجای ایران که باشید در سریعترین زمان ممکن درخواست شما به دستان خواهد رسید.



در صد سوالات فصل ۱۳ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۳۸

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- عوارض داروهای ضد افسردگی، ۲- آندریکاسیون‌های تجویز SSRI‌ها، ۳- سندروم سروتونین، ۴- بوپروپیون

## Preview



۳- متابولیت فعال آمی‌تریپتیلین، نوروتیپتیلین و متابولیت فعال ایمی‌پرامین، دزپرامین است.

■ **مehar-kandeh-hay اختصاصی باز جذب سروتونین (SSRI)**  
**آنواع:** فلوكسيتين، فلووكسامين، سيتالوپرام، سرترالين و پاروكستين

● **فارماکوکینتیک:** تمام این داروها متابولیسم کبدی دارند و نیمه عمر آنها ۱۸ تا ۲۴ ساعت است. فقط فلوكستين دارای یک متابولیت فعال با نیمه عمر چند روزه است.

### ■ ضد افسردگی-hay hetroseptik

● **آنواع:** این داروها ساختمان‌های متنوعی دارند و عبارتند از: ۱- مهارکننده‌های باز جذب سروتونین- نوراپی‌نفرین (SNRI): دلوکستین، نولافاکسین و لومیلناسیپران

۲- آناتagonist-hay رسپتور 5-HT2: نفازودون و ترازوودون

۳- سایر داروهای هتروسیکلیک: آموکسپین، مایپروتیلین و میرتاپین

● **فارماکوکینتیک:** فارماکوکینتیک این داروها شبیه به داروهای سه حلقه‌ای است، به غیر از نفازودون و ترازوودون که نیمه عمر کوتاهی دارند و باید ۲ تا ۳ بار در روز مصرف شوند.

## تئوری آمین در خلق

آمین‌های مغزی به ویژه نوراپی‌نفرین (NE) و سروتونین (5-HT) نوروتانسیمترهایی بوده که در خلق مؤثر هستند. کاهش عملکرد این آمین‌ها موجب افسودگی و افزایش فعالیت آنها سبب خلق بالا می‌شود.

● **توجه:** اگرچه داروهای ضد افسردگی طی چند ساعت فعالیت آمینی مغز را تغییر می‌دهند، اما بعد از چند هفته پاسخ بالینی آنها ظاهر می‌شود (شکل ۱۳-۱).

## طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

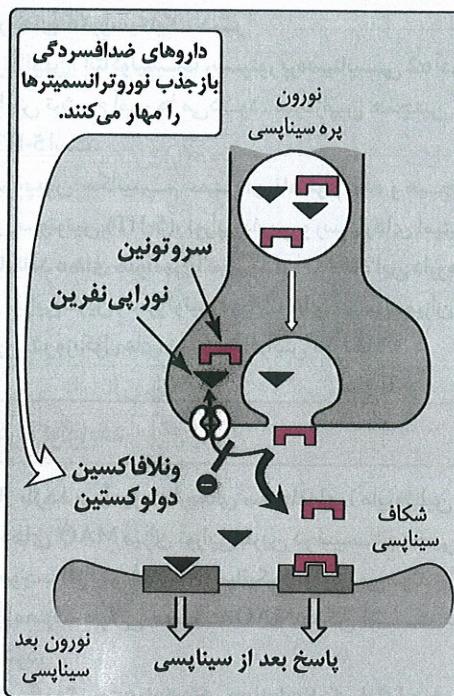
### ■ ضد افسردگی-hay سه حلقه‌ای (TCAs)

● **آنواع:** ایمی‌پرامین، آمی‌تریپتیلین و کلومی‌پرامین

### ● فارماکوکینتیک

۱- متابولیسم این داروها کبدی است. این گروه از داروهای رانمی‌توان به کمک دیالیز از بدن خارج کرد.

۲- نیمه عمر این داروها ۸ تا ۳۶ ساعت است، لذا می‌توان آنها را یکبار در روز مصرف کرد.



شکل ۱۳-۲. مکانیسم عمل داروهای SNRI (مهارکننده باز جذب نوراپی نفرين - سروتونین)



### مکانیسم اثر

تمام داروهای ضدافسردگی موجب تشدید فعالیت نوراپی نفرين، سروتونین یا هر دو می شوند. تنها استثناء نفازودون و ترازوودون هستند که آنتاگونیست رسپتور ۵-HT<sub>2A</sub> باشند.

**نکته** مصرف طولانی مدت سه حلقه ای ها و مهارکننده های MAO موجب Down regulation رسپتورهای بتا می شود. SSRI ها چنین اثری ندارند (۱۰۰٪ امتحانی).

**ضدافسردگی های سه حلقه ای:** مهار باز جذب (ناقل ها) که در خاتمه دادن به اثرات نوراپی نفرين و سروتونین در سیناپس های مغزی نقش دارند.

**مهارکننده های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRI):** اثر حد این داروها به صورت بسیار اختصاصی بر روی ناقل سروتونین است. این داروها رسپتورهای آدرنرژیک و کلینرژیک را بلوک نمی کنند.

**مهارکننده های باز جذب سروتونین - نوراپی نفرين (SNRI):** این داروها باز جذب سروتونین و نوراپی نفرين را مهار می کنند. وللافاکسین کمتر از سایر داروهای این گروه به ناقل نوراپی نفرين متصل می شود (شکل ۱۳-۲).

**نکته ای بسیار مهم** برخلاف ضدافسردگی های سه حلقه ای، داروهای SNRI، رسپتورهای هیستامین H<sub>1</sub>، موسکارینی و آلفا آدرنرژیک را بلوک نمی کنند.

**آنتاگونیست های رسپتور سروتونین ۵-HT<sub>2A</sub> (۵-HT<sub>2A</sub> antagonist):** نفازودون و ترازوودون، رسپتور ۵-HT<sub>2A</sub> (قرار گرفته شده در نئوکورتکس) را بلوک می کنند. بلوک این رسپتور موجب اثرات ضد اضطرابی و ضد افسردگی می شود.



شکل ۱۳-۱. شروع اثرات درمانی داروهای ضد افسردگی اصلی (سه حلقه ای، SSRI و مهارکننده MAO) به چند هفته زمان نیاز دارد.

### مهارکننده های MAO

**آنواع:** فنلزین، ترانیل سیپرومین، ایزوکربوکسازید و سلزیلین

**مکانیسم عمل:** داروهای مهارکننده MAO، هم MAO-A (که نوراپی نفرين، سروتونین و تیرامين را متابولیزه می کند) و هم MAO-B (که دوپامين را متابولیزه می کند) را مهار می کنند.

### فارماکوکینتیک

۱- ترانیل سیپرومین، سریترین آغاز اثر را دارد اما مدت اثر آن کوتاه تر (یک هفته) است. سایر داروهای MAO مدت اثری بین ۲ تا ۳ هفته دارند. علیغم این اثر طولانی، مهارکننده های MAO به صورت روزانه تجویز می شوند.

۲- سلزیلین مهارکننده انتخابی MAO نوع B بوده که به تازگی جهت درمان افسردگی مورد تائید قرار گرفته است.

**سایر داروهای با اثرات ضد افسردگی:** کتامین که یک داروی تائید شده برای بیهودشی تجزیه ای (انفکاکی) است، اثرات ضد افسردگی سریع دارد و زمانی که به صورت یک دوز وریدی تجویز شود، اثرات ضد افسردگی آن ممکن است تا یک هفته باقی بماند؛ ولیکن به علت عوارض دارویی، استفاده آن در افسردگی مأثرور مننوع است.

**مثال** کدامیک از داروهای ضد افسردگی، متابولیت فعال طولانی اثر دارد؟ (پرارتزی - شهریور ۱۴۰۱)

- الف) سیتالوپرام  
ب) سرتالین  
ج) فلوکستین  
د) بوپروپیون

الف ب ج د

- **مثال** کدامیک از داروهای ضد افسردگی زیر فاقد اثر آنتی موسکارینی است؟  
 (پرانتزی شهریور ۹۵ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])
- الف) آمی تریپتیلین  
 ب) داکسپین  
 ج) آیمی پرامین  
 د) سیتالوپرام

(الف) ب) ج) د)

- **مثال** کدام داروی ضد افسردگی زیر حداقل اثرات خواب‌آوری و آنتی کلینثربیکی ایجاد نموده و در جذب مجدد سروتونین و نوراپی نفرین کمترین تأثیر را دارد؟ (پرانتزی اسفند ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])
- الف) آمی تریپتیلین  
 ب) سیتالوپرام  
 ج) بوپروپیون  
 د) ونلافاکسین

(الف) ب) ج) د)



### کاربردهای بالینی

- **افسردگی مژوزر**: کاربرد بالینی اصلی داروهای ضد افسردگی در افسردگی مژوزر است.

- **داروهای جدید**: امروزه شایع ترین داروهای مورد استفاده در درمان افسردگی مژوزر، داروهای جدید مانند SSRIها، آنتاگونیست های ۵-HT و هتروسیکلیک ها هستند.

- ۱- هیچ کدام از داروهای ضد افسردگی جدید، مؤثرتر از ضد افسردگی های سه حلقه ای نیستند.

- ۲- اینها و داروهای هتروسیکلیک جدید ممکن است خطر خودکشی در کودکان و نوجوانان را افزایش دهند.

- **ضد افسردگی های سه حلقه ای**: از ضد افسردگی های سه حلقه ای می توان در مبتلایان به افسردگی که دارای اختلالات زیر هستند، استفاده نمود:

- ۱- گندی سایکوموتور
- ۲- اختلال خواب
- ۳- کاهش اشتها
- ۴- کاهش وزن

- **مهارکننده های MAO**: بیشترین کاربرد این داروها در بیماران با اضطراب شدید با تظاهر فوبیا و هیپوکندریازیس است. سلزیلین که یک مهارکننده MAO-B بوده و درمان پارکینسونیسم به کار می رود به صورت برچسب پوستی جهت درمان افسردگی، در دسترس است.

#### کاربردهای دیگر داروهای ضد افسردگی

##### کاربردهای دیگر SSRIها (۱۰۰٪ امتحانی)

- ۱- اختلال اضطراب ژنرالیزه، حمله پانیک، فوبی اجتماعی، PTSD

- (پرخوری عصبی Bulimia)

- Premenstrual dysphoric disorder

- ۴- اختلال وسوسی - جبری

- ۵- کاربردهای دیگر داروهای سه حلقه ای

- ۱- میگرن

- ۲- اختلالات دوقطبی

- ۳- حملات پانیک حاد

- ۴- اختلالات فوبیا

- ۵- شب ادراری، ADHD و درد مزمن

#### داروهای هتروسیکلیک دیگر

- **میرتاپین**: آنتاگونیست رسپتور پره سیناپسی ۵-HT2 آدرنرژیک بوده و موجب افزایش ترشح آمین ها می شود. میرتاپین همچنین آنتاگونیست رسپتور ۵-HT2 است.

- **بوپروپیون**: مکانیسم عمل آن نامعلوم بوده و هیچ اثری بر روی رسپتورهای سروتونین (5-HT)، نوراپی نفرین و رسپتورهای آمینی ندارد.

- **مهارکننده های منوآمین اکسیداز (MAO)**: این داروها با تداخل در متابولیسم نوراپی نفرین و سروتونین در پایانه های عصبی، میزان نوراپی نفرین و سروتونین را در وزیکول های نورون ها افزایش می دهند.

### اثرات فارماکولوژیک

- **مهار باز جذب آمین**: داروهای سه حلقه ای، مایپروتیلین، و نلافاکسین و مهارکننده های MAO میزان نوراپی نفرین در سیستم عصبی سمپاتیک را بالا برد و موجب افزایش فعالیت سمپاتیک (اتونوم) می شوند.

- **نکته**: مصرف طولانی مدت MAO ممکن است موجب کاهش فشارخون شود.

- **خواب آسودگی (Sedation)**: یکی از اثرات شایع داروهای زیر است:

- ۱- ضد افسردگی های سه حلقه ای

- ۲- برخی از داروهای هتروسیکلیک به ویژه میرتاپین

- ۳- آنتاگونیست های رسپتور ۵-HT2 مث نفازودون و ترازودون

- **نکته**: ترازودون اکثراً به عنوان یک داروی خواب آور تجویز می شود.

- **توجه**: مهارکننده های SSRIها و بوپروپیون نه تنها موجب خواب آسودگی (Sedation) نمی شوند، بلکه داروهای محرك CNS هستند.

#### اثرات آنتی موسکارینی

- ۱- اثرات آنتی موسکارینی (شبه آتروپینی) در تمام داروهای سه حلقه ای به ویژه آمی تریپتیلین و داکسپین قابل توجه است.

- ۲- نفازودون، آموکسپین و مایپروتیلین نیز موجب عوارض شبه آتروپینی می شوند.

- ۳- اثرات شبه آتروپینی در سایر هتروسیکلیک ها، SSRIها و بوپروپیون حداقل است.

- **اثرات قلبی عروقی**: اثرات قلبی - عروقی به ویژه در سه حلقه ای ها شایع بوده و به قرار زیر است:

- ۱- هیپوتانسیون به علت بلوك رسپتورهای آلفا آدرنرژیک

- ۲- سرکوب هدایت قلبی و آریتمی

- ۳- مسمومیت با نلافاکسین نیز کاردیو توکسیک است.

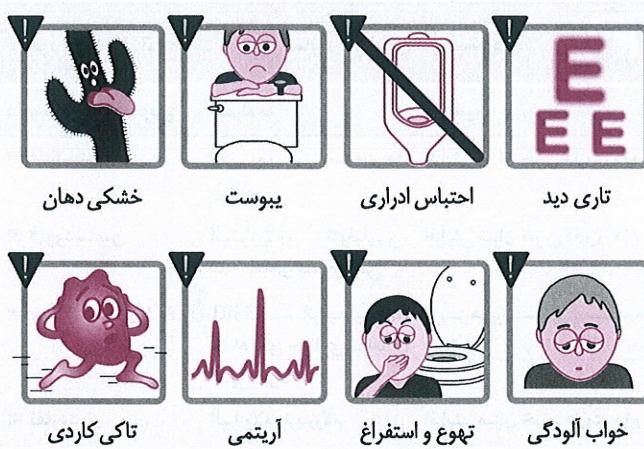
- **تشنج**: تجویز دوز بیش از حد سه حلقه ای ها، مهارکننده های MAO ها و مایپروتیلین ممکن است موجب تشنج شود.

- **مثال** کدامیک از آنتاگونیست های گیرنده های سروتونینی (5-HT2) به عنوان خواب آور به کار می رود؟

- (پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- الف) بوپروپیون  
 ب) ونلافاکسین  
 ج) ترازودون  
 د) سیتالوپرام

(الف) ب) ج) د)



شکل ۱۳-۳. عوارض جانبی داروهای سه حلقه‌ای

- ۴- تظاهرات مسمومیت با سه حلقه‌ای‌ها، عبارتند از:
- الف) آزیتاسیون، دلیریوم، تحریک‌پذیری نوروماسکولار، تشنج و کوما
  - ب) سرکوب تنفسی و کلپس عروقی
  - ج) هیپریرکسی
  - د) اختلال در هدایت قلبی و آریتمی
- ۴- یکی از نشانه‌های مهم توکسیسیته قلبی ناشی از سه حلقه‌ای‌ها، **QRS** پنهان است.
- **تداخلات دارویی**
- ۱- مصرف هم‌زمان داروهای سه حلقه‌ای با سایر سرکوب‌کننده‌های CNS مانند اتanol، باربیتورات‌ها، بنزو دیازپین‌ها و اوپیوئیدها موجب کاهش شدید عملکرد CNS می‌شود.
  - ۲- داروهای سه حلقه‌ای موجب خنثی شدن اثر ضدفسارخونی گوانیتیدین می‌شوند.
  - ۳- به صورت کمتر شایع، سه حلقه‌ای‌ها با اثر ضدفسارخون متیل‌نوراپی‌نفرین (متاپولیت فعال متیل‌دوبا) و کلونیدین تداخل دارند.

#### ■ **مهارکننده‌های MAO**

##### ● **عوارض**

- ۱- هیپرتانسیون
  - ۲- هیپرترمی
- ۳- تحریک CNS: تحریک CNS می‌تواند موجب آزیتاسیون و تشنج شود.

##### ● **مصرف بیش از حد: مصرف بیش از حد مهارکننده‌های MAO**

موجب شوک، هیپرترمی و تشنج می‌شود.

##### ● **سندروم سروتونین: مهارکننده‌های MAO را باید در همراهی با SSRI**

صرف نمود، چرا که ممکن است موجب سندروم سروتونین شود.

##### ● **کریز فشارخون: در بیمارانی که از MAOI استفاده می‌کنند، در صورت**

صرف غذایی حاوی تیرامین ممکن است کریز فشارخون رخ دهد.

#### ■ **داروهای SNRI، آستگونیست ۵-HT و هتروسیکلیک‌ها**

- ۱- میرتاژاپین و ترازودون موجب خواب‌آلودگی شدید می‌شوند. دو عارضه اصلی میرتاژاپین، خواب‌آلودگی شدید و افزایش وزن است.
- ۲- آموکسایپین، ماپروتیلین، ترازودون و میرتاژاپین می‌توانند اثرات اتونوم ایجاد کنند.

● **درد نوروپاتیک و فیبرومیالژی:** SNRI‌ها مثل دولوکستین و نلافاکسین در فیبرومیالژی و مبتلایان به درد نوروپاتیک مؤثر هستند.

● **نوروپاتی دیابتی:** جهت درمان نوروپاتی دیابتیک، دولوکستین مورد تائید قرار گرفته است.

● **اختلال وسوسی-جبری:** کلومپرامین و SSRI‌ها در اختلال وسوسی-جبری به کار برده می‌شوند. هم اکنون درمان انتخابی اختلال وسوسی-جبری داروهای SSRI هستند.

● **ترک سیگار:** در افرادی که سعی در ترک سیگار (نیکوتین) دارند، از بوپروپیون استفاده می‌شود.

■ **مثال دولوکستین برای درمان کدامیک از موارد زیر تائید شده است؟**  
(پرانتزی-شهریور ۹۲)

الف) درد نوروپاتی دیابتی

ب) وسوس جبری (Obsessive-compulsive disorder)

ج) درمان وابستگی به الکل

د) ترک سیگار

الف ب ج د

■ **مثال** بیمار دختری ۲۵ ساله و دانشجو است که در خوابگاه دانشجویی و در یک اطاق ۵ نفره زندگی می‌کند. وی اخیراً دچار وسوس شدید شده و از تنهایی نیز حشمت دارد. پس از گرفتن شرح حال کامل مشخص می‌شود که نامبرده از سندروم پیش از قاعده‌گی (PMS) نیز رنج می‌برد. کدامیک از داروهای زیر برای درمان نامبرده ارجح است؟

الف) بوپروپیون

ب) کلومپرامین

ج) سرتالین

د) دستیاری-اسفند

الف ب ج د



## عوارض

### ■ سه حلقه‌ای‌ها

#### ● **عوارض**

۱- خواب‌آلودگی شدید، بی‌حالی، خستگی و گاهی کافیویژن

۲- اثرات سمپاتومیمیتیک مانند تاکی‌کاردی، آزیتاسیون، تعریق و بی‌خوابی

۳- اثرات شبه‌آتروپینی

۴- ترمور و پارستزی

۵- هیپوتانسیون اوتوستاتیک، اختلال در ECG و کاردیومیوپاتی

۶- افزایش وزن (شکل ۱۳-۳)

#### ● **مسمومیت با ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای**

۱- با داروهای سه حلقه‌ای بسیار خطرناک بوده و اگر بیمار مقادیر مصرفی برای ۲ هفته را یکجا بخورد، کشند است. به همین دلیل مسمومیت با این داروها یک اورژانس پزشکی است.

۲- سه تظاهر اصلی مسمومیت با سه حلقه‌ای‌ها که با ۳C نمایش داده می‌شود، عبارتند از:

الف) کوما

ب) تشنج

ج) کاردیوتوکسیسیته



شکل ۱۳-۴. عوارض جانبی داروهای SSRI

جدول ۱۳-۱. تداخلات دارویی شایع داروهای ضدافسردگی

داروهای ضدافسردگی	همراه با	عوایق
فلوکستین	لیتیوم، سه-حلقه‌ای‌ها، افزایش میزان خونی داروی دوم وارفارین	
فلووکسامین	آلپرازولام، تیوفیلین، افزایش میزان خونی داروی دوم سه-حلقه‌ای‌ها، وارفارین	
مهارکننده‌های MAO	SSRI، سمپاتومیتیک‌ها، کربزی‌هیپرتانسیون، سندروم غذاهای حاوی تیرامین، سروتونین سایر داروها	
نفازودون	آلپرازولام، تریازولام	افزایش میزان خونی داروی دوم
پاروکسیتین	تیوفیلین، سه-حلقه‌ای‌ها، افزایش میزان خونی داروی دوم وارفارین	
سرترالین	سه-حلقه‌ای‌ها، وارفارین	افزایش میزان خونی داروی دوم
سه-حلقه‌ای‌ها	اتانول، آرامبخش - افزایش سرکوب CNS خواب‌آورها	

● **سندرم ترک SSRI:** ترک داروهای SSRI موجب تهوع، سرگیجه، اضطراب، ترمور و تپش قلب می‌شود.

#### ● تداخلات دارویی

- بعضی از SSRI‌ها با مهار P450 کبدی موجب افزایش فعالیت ضدافسردگی‌های سه-حلقه‌ای و وارفارین می‌شوند.
- سیتالوپرام نسبت به سایر SSRI‌ها، تداخلات دارویی کمتری دارد.
- فلوکستین با مهار CYP2D6 و به میزان کمتر CYP3A4 موجب افزایش سطح پلاسمایی دکسترومتروفان، پروپرانولول، تاموکسیفون و سه-حلقه‌ای‌ها می‌شود (جدول ۱۳-۱).

● **سندرم سروتونین:** مصرف توانم SSRI‌ها با داروهای افزایش دهنده اعمال سروتونینزیک موجب ایجاد یک سندرم تهدیدکننده حیات به نام سندرم سروتونین می‌گردد.

● **داروهای:** داروهایی که می‌توانند موجب سندرم سروتونین شوند، عبارتند از: مهارکننده‌های MAO، ضدافسردگی‌های سه-حلقه‌ای، دکسترومتروفان، Ecstasy, St. John's wort

● **علائم بالینی:** علائم سندرم سروتونین شامل رُیزیتی عضلانی، میوکلونوس، هیپرترمی، نایپایداری قلبی - عروقی و اثرات تحریکی CNS (مانند تشننج) است.

● **درمان:** داروهای ضدتشنج، شلکننده‌های عضلانی و بلوکرهای ریپتور سروتونین (5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist) در درمان این سندرم به کار می‌روند.

● **مثال:** بیمار مرد ۴۰ ساله‌ای است که به علت افسردگی مازور تحت درمان با فلوکستین قرار دارد. تجویز داروی فوق می‌تواند موجب کدامیک از آثار زیر در فرد مذکور شود؟ (پرانتزی اسفنده ۹۴ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

- الف) اسهال و دلپیچه شدید  
 ب) تغییرات ECG  
 ج) آرامش و خواب آلودگی شدید  
 د) کاهش میل جنسی

د ج ب ا

۳- آموکسایپین با بلوک ریپتوردیپامینی موجب آکاتیزی، پارکینسونیسم و سندرم آمنوره - گالاکتوره می‌شود.

۴- بوپریپیون می‌تواند موجب اضطراب، آزیتاسیون، Dizziness، خشکی دهان، سایکوز و حتی در دروزهای بالا سبب تشنج شود.

۵- ونلافاکسین می‌تواند سبب افزایش وابسته به دوز فشارخون شود و مانند داروهای SSRI، محرك CNS است. علائم شدید Withdrawal حتی با فراموش نمودن یک دوز ونلافاکسین ممکن است رخ دهد.

۶- ازویزگی‌های بارز مسمومیت با آموکسایپین و مایپروتیلین، تشنج و توکسیسیته قلبی است.

۷- ترازوودون بسیار خواب‌آور بوده و می‌تواند موجب پریاپیسیم شود (۱۰٪ امتحانی).

۸- نفازودون ممکن است ندرتاً موجب هپاتوتوكسیسیتی کشنده شود که نیازمند پیوند کبد باشد.

۹- دولوکستین ممکن است موجب اختلال عملکرد کبد شود.

۱۰- ونلافاکسین و نفازودون، مهارکننده‌های سیتوكروم P450 هستند.

۱۱- نفازودون با مهار CYP3A4، اثرات کاربامازپین، کلوزاپین، مهارکننده HMG-CoA ردوكتاز (استاتین‌ها) و سه-حلقه‌ای‌ها را تشید می‌کند.

#### ● داروهای SSRI ● عوارض

۱- فلوکستین و سایر داروهای SSRI می‌توانند موجب تهوع، سردرد، اضطراب، آزیتاسیون، بی‌خوابی و اختلال عملکرد جنسی شوند (شکل ۱۳-۴).

۲- در ابتدای درمان با SSRI‌ها ممکن است بی‌قراری رخ دهد که با شروع دارو با دوز کم یا تجویز هم‌زمان بنزودیازپین می‌توان آن را کاهش داد.

۳- در شروع درمان با SSRI‌ها عوارض اکستراپیرامیدال شامل آکاتیزی، دیس‌کینزی و واکنش دیس‌تونیک ممکن است رخ دهد.

#### ● مصرف بیش از حد

۱- مصرف بیش از حد SSRI‌ها می‌تواند موجب تشنج شود.

۲- مصرف بیش از حد سیتالوپرام موجب طولانی شدن QT می‌شود.

- الف) کوما  
ب) تشننج  
ج) مشکلات قلبی (پهن شدن QRS مهم ترین تظاهر تشخیصی در ECG است). برای درمان آریتمی این افراد از لیدوکائین استفاده می شود.
- ۱۱- همودیالیز در درمان مسمومیت با سه حلقه ای ها مؤثر نیست.
- ۱۲- ترازوودون یک آنتاگونیست رسپتور ۵-HT2 بوده که به عنوان خواب آور آزان استفاده می شود (به ویژه در مبتلایان به بیماری های خلقی)
- ۱۳- میرتازاپین و ترازوودون بسیار خواب آور هستند.
- ۱۴- در افراد سالمند مبتلا به افسردگی، داروهای SSRI بهترین انتخاب هستند.
- ۱۵- کاربردهای دیگر داروهای SSRI، عبارتند از:
- اختلال اضطراب ژنرالیزه، حمله پانیک، فوبی اجتماعی و PTSD
  - بولیمیا (پُرخوری عصبی)
  - اختلال وسوسی - جبری
- Premenstrual dysphoric disorder •
- ۱۶- جهت درمان نوروپاتی دیابتیک از دلولوکستین استفاده می شود.
- ۱۷- دو عارضه اصلی میرتازاپین، خواب آلدگی شدید و افزایش وزن است.
- ۱۸- ونلافاکسین می تواند موجب افزایش وابسته به دوز فشارخون شود و مانند داروهای SSRI، محرك CNS است.
- ۱۹- ترازوودون بسیار خواب آور بوده و می تواند موجب پریاپیسم شود.
- ۲۰- فلوكستین با مهار CYP2D6 و به میزان کمتر CYP3A4 موجب افزایش سطح پلاسمایی دکسترومتروفان، پروپرانولول، تاموکسیفون و سه حلقه ای ها می شود.
- ۲۱- مصرف توأم SSRI ها با داروهای افزایش دهنده سروتونینرژیک موجب سندروم سروتونین می شود. این داروهای عبارتند از: مهارکننده های MAO، ضدافسردگی های سه حلقه ای، دکسترومتروفان، رژیدیتی عضلانی، میوکلونوس، هیپرتومی، ناپایدار قلبی - عروقی، اثرات تحریکی CNS (تشنج)

پادداشت - ::

- مثال مصرف کدامیک از داروهای زیر در بیماران مبتلا به اختلالات خلقی و تحت درمان با **فلوکستین** می تواند موجب (پرترنی میان دوره - دی ۹۹) در فرد مصرف کننده شود؟
- ب) لیتیوم  
د) لاموترین  
ج) کلونازپام

الف ب ج د

- مثال یک مرد ۳۴ ساله که تحت درمان با **سیتالوپرام** است به علت کاهش عملکرد جنسی قصد دارد داروی خود را قطع کند، همچنین او علاقه دارد که **سیگار** خود را قطع کند. برای این بیمار کدام دارو را تجویز می کنید؟ (پروتست کاتزونگ - ترورو)

- الف) آمی تریپتیلین  
ب) بوپروپیون  
د) ونلافاکسین  
ج) فلوكستین

الف ب ج د

PLUS

Next Level

## یادم باشد که

### GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- مهارکننده های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRI)، محرك CNS هستند. این داروها ممکن است آریتاسیون، اضطراب، عصبانیت و بی خوابی ایجاد کنند، لذا در شب نباید مصرف شوند.
- ۲- داروهای SSRI و ونلافاکسین (یک SNRI) می توانند موجب اختلال عملکرد جنسی (کاهش میل جنسی، اختلال در نعوظ و نرسیدن به ارگاسم) شوند.
- ۳- کلومپرامین (یک داروی سه حلقه ای) نسبت به سایر داروهای این گروه در مهار جذب سروتونین انتخابی تر عمل می کند؛ به همین علت این دارو در درمان اختلالات وسوسی مؤثر است. با این حال امروزه مهارکننده های انتخابی باز جذب سروتونین (SSRI) به عنوان داروی انتخابی اختلالات وسوسی به کار برده می شوند.
- ۴- مکانیسم عمل بوپروپیون، نامعلوم بوده ولی بوپروپیون ناقلهای نوراپی نفرین یا سروتونین را مهار نمی کند.
- ۵- میزان نوراپی نفرین و سروتونین در مایع CSF مبتلایان به افسردگی، قبل از درمان بالا نمی باشد.
- ۶- متعاقب درمان طولانی مدت با ضدافسردگی های سه حلقه ای (مثل آمی تریپتیلین)، تعداد رسپتورهای آدنرژیک کاهش می یابد (Down regulation).

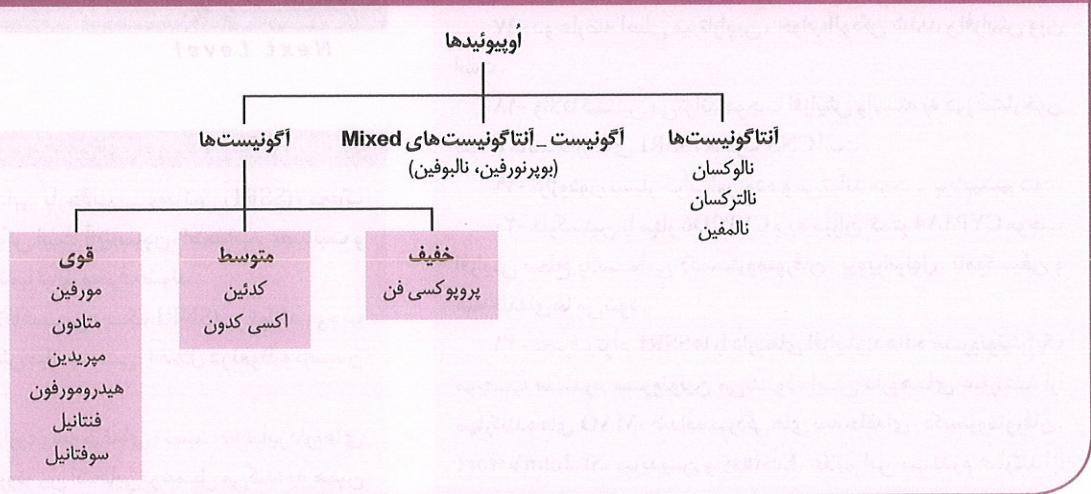
- ۷- نفازودون، آنتاگونیست بسیار انتخابی رسپتور ۵-HT2 است.
- ۸- در بین داروهای ضدافسردگی، بوپروپیون کمترین اثر و عوارض جانبی را بر فعالیت جنسی دارد. بوپروپیون در ترک وابستگی به نیکوتین (سیگار) نیز به کار برده می شود.
- ۹- داروهای SSRI در ۶ ماه اول درمان موجب کاهش وزن می شوند.
- ۱۰- مسمومیت با داروهای سه حلقه ای از اوراپانس های پزشکی بوده و سه تظاهر زیر موجب مرگ در مسمومیت با این داروها می شود:

## ❖ درصد سئوالات فصل ۱۴ در ۲۰ سال اخیر: ❖

❖ مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- کاربردهای بالینی اوپیوئیدها، ۲- اندیکاسیون‌های تجویز نالوکسان و ناکترکسان، ۳- رسپتورهای اوپیوئیدها، ۴- مسمومیت با اوپیوئیدها

## Preview



### ■ نسبت اثرات آگونیستی به آتاگونیستی

● **آکونیست**: داروهایی که تعدادی یا تمام رسپتورهای اُپیوئیدی را فعال می‌کنند.

● آگونیست نسبی (پارشیل): داروهایی که رسپتورهای اوپیوئیدی را در زیر حد ماکریزوم فعال می‌کنند.

● **آناتاگونیست:** داروهایی که تعدادی یا تمام رسپتورهای اوپیوئیدی را بلوک می‌کنند.

● **اگونیست - افتکاگونیست:** داروهایی که برخی از رسپتورهای اوپیوئیدی را فعال و برخی دیگر را بلوک می‌کنند.

طبقه‌بندی

اُپیوئیدها شامل اپیات‌های طبیعی و آلکالوئیدهای نیمه‌سنتیک مشتق از تریاک هستند.

### ■ رسپیتورهای اوپیوئید: ۳ رسپتور اوپیوئیدها، عبارتند از:

- ١- رسپتور مو (μ)
  - ٢- رسپتور دلتا (δ)
  - ٣- رسپتور کاپا (κ)

■ **کاربردهای بالینی:** سه کاربرد اصلی اُپیوئیدها، عبارتند از:

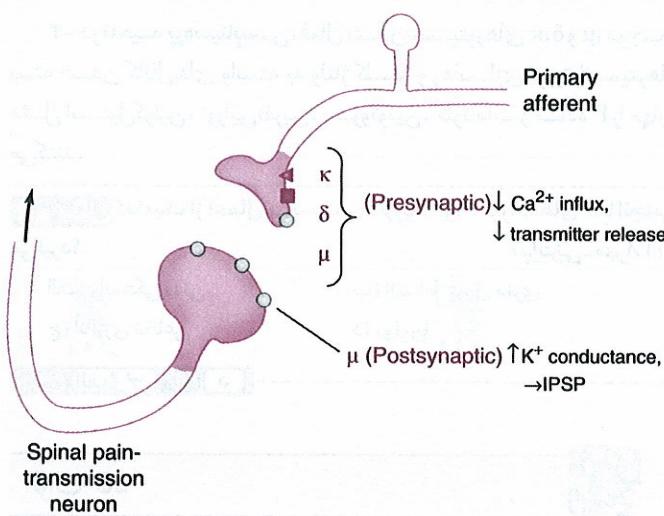
- ١- ضد درد
- ٢- ضد سرفه
- ٣- ضد اسسهال

فارماکوگینتیک

## □ جذب و توزيع دارو

- ۱- بیشتر اُپوئیدها به خوبی به صورت خوارکی جذب می‌شوند ولی در صورت مصرف خوارکی، مورفین، هیدرومورفون و اکسیمورفون، متابولیسم First-pass بالایی خواهد داشت.

■ **قدرت بی دردی:** اُپیوئیدها براساس توانایی کاهش درد به قوی، متواتر، ضعیف تقسیم بندی می شوند. قدرت مورفین یک صدم فتتانیل و یک هزارم کارفتانیل، است. به طوری که  $1\text{ mg}$  فتتانیل، قدرت، برابر با  $10\text{ mg}$  مورفین، دارد.



شکل ۱۴-۱. محل اثر اوپیوئیدها در نخاع. آگونیست‌های  $\mu$ ،  $\kappa$  و  $\delta$ ، آزادسازی ناقل‌های تحریکی در پرسینپسی را با مهار ورود کلسیم کاهش می‌دهند. همچنین آگونیست‌های  $\mu$  با افزایش جریان پتانسیم موجب مهار پست سینپسی درد می‌شوند.

نورون‌های مغز میانی و بصل النخاع (مسیرهای نزولی) قرار دارند که در کاهش درد مؤثر هستند.

۲- سایر رسپتورهای اوپیوئیدی بر روی نورون‌های گانگلیون بازالت، هیپوالتالاموس، دستگاه لیمبیک و کورتکس مغز قرار دارند.

#### ■ انواع رسپتورها

● **رسپتور مو (M)**: این رسپتور نقش اصلی را در سرکوب تنفس دارد. رسپتور  $\mu$  به همراه رسپتور  $\kappa$  زمان انتقال مواد از دستگاه گوارش را کند می‌کند.

● **رسپتور کاپا (K)**: این رسپتور در آرامبخشی مؤثر است.

● **رسپتور دلتا (Δ)**: این رسپتور در ایجاد تولرنس نقش دارد.

● **یادآوری** هر سه نوع رسپتور در مکانیسم‌های ضد درد (هم در سطح نخاع و هم در مناطق بالاتر) دخالت دارند.

● **توجه** رسپتور **ORL1** تعديل گر محرک‌های احساس درد بوده و توسط پیتید آندوژن Nociceptin فعال می‌شوند.

● **پیتیدهای اوپیوئیدی**: پیتیدهای آندوژن که رسپتورها را فعال می‌کنند؛ عبارتند از:

۱- اندروفین به رسپتورهای  $\mu$  تمایل دارد.

۲- انکفالین به رسپتورهای  $\delta$  تمایل دارد.

۳- دینورفین به رسپتورهای  $\kappa$  تمایل دارد.

● **مکانیسم‌های رسپتوری**: مسکن‌های اوپیوئیدی موجب مهار فعالیت سینپسی از دو طریق زیر می‌شوند:

۱- فعال سازی مستقیم رسپتورهای اوپیوئیدی

۲- رهاسازی پیتیدهای اوپیوئیدی آندوژن (که مهارکننده نورون‌ها هستند).

● **رسپتورهای اوپیوئیدی**: هر ۳ نوع رسپتور اوپیوئیدی به وسیله پروتئین‌های G به محرک‌های خود متصل شده و موجب فعال سازی فسفولیپاز C یا مهار آدنیلیل سیکلاز می‌شوند (شکل ۱۴-۱).

۱- در ناحیه پست سینپسی، فعال شدن رسپتور  $\mu$ ، موجب باز شدن کانال‌های پتانسیمی و در نتیجه هیپرپلاریزاسیون غشاء می‌شود.

۲- در اکثر موارد می‌توان اوپیوئیدها را به صورت تزریقی استفاده کرد و فرم پیوسته رهش برخی از داروها (مانند مورفین و اکسی‌کدون) نیز موجود است. فنتانیل به صورت پچ پوستی در دسترس است.

۳- داروهای اوپیوئیدی به صورت گسترش در بافت‌های بدن توزیع می‌شوند.

۴- اوپیوئیدها به علت عبور از جفت، موجب دپرسیون تنفسی نوزاد و اعتیاد فیزیکی نوزاد (در صورت استفاده طولانی مدت) می‌شوند.

■ **متابولیسم دارو**: اوپیوئیدها توسط آنزیم‌های کبدی به گلوكورونید کنزروگه غیرفعال متابولیزه شده (بجز چند مورد استثناء) و سپس توسط کلیه دفع می‌شوند. مورفین-۶-گلوكورونید، یک ضد درد قوی بوده که اثری معادل مورفین دارد ولی مورفین-۳-گلوكورونید (متابولیت اولیه) نوروتوكسیک است.

۱- کدئین، اکسی‌کدون و هیدروکدون توسط سیتوکروم CYP2D6 متابولیزه می‌شوند. به علت پلی مورفیسم ژنتیکی در سیتوکروم CYP2D6 افراد به بی‌دردی این داروها پاسخ‌های متفاوتی می‌دهند. در مورد کدئین این مسئله مهم است چرا که این دارو توسط CYP2D6 دمتیله شده و به مورفین تبدیل می‌شود.

۲- مدت اثر ضد درد اوپیوئیدها متغیر بوده و از ۱ تا ۲ ساعت (فنتانیل، سوختنیل)، تا ۸-۶ ساعت (بوبپنوفین) متغیر است.

۳- رمی‌فنتانیل و آلففنتانیل به سرعت متابولیزه شده و نیمه عمر بسیار کوتاهی (چند دقیقه تا ده دقیقه) دارد.

۴- نیمه عمر حذف اوپیوئیدها در بیماران با اختلالات کبدی بالا می‌رود.

۵- نوشیدن الکل موجب افزایش سطح پلاسمایی هیدرومورفون و اکسی‌مورفون می‌شود.

● **توجه** مپریدین به نورمپریدین متابولیزه شده و غلظت بالای آن می‌تواند موجب تشنج شود.

● **نکته** از بین اوپیوئیدهایی که به شکل خوراکی مصرف می‌شوند، متادون بیشترین فراهمی زیستی را دارد.

● **مثال** کدامیک از داروهای اوپیوئیدی زیر بالاترین فراهم‌زیستی را از راه خوراکی دارد؟

- (الف) فنتانیل  
(ب) مورفین  
(ج) پروپوکسی‌فن  
(د) متادون

الف ب ج د

● **مثال** احتمال تشنج در مصرف کدامیک از داروهای اوپیوئیدی زیر بیشتر است؟ (پارترنی اسفند ۹۴ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

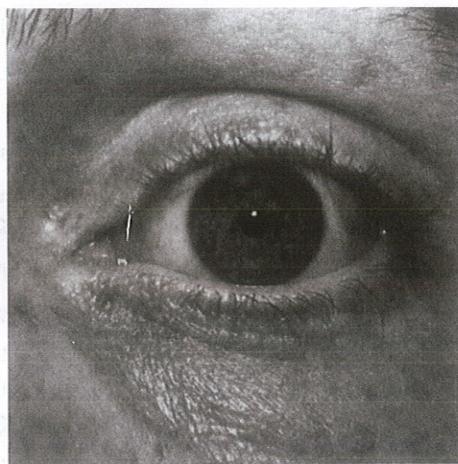
- (الف) مورفین  
(ب) فنتانیل  
(ج) متادون  
(د) مپریدین (پتیدین)

الف ب ج د

#### مکانیسم عمل

● **رسپتورها**: اثرات داروی اوپیوئیدی معمولاً ناشی از تأثیر آنها بر رسپتورهای اختصاصی اوپیوئیدها در CNS و بافت‌های محیطی است.

۱- بعضی از رسپتورهای اوپیوئیدی روی نورون‌های آوران اولیه و نورون‌های منتقل‌کننده درد در نخاع (مسیرهای صعودی) و بعضی بر روی



شکل ۱۴-۲. مورفین موجب میوز می‌شود

■ **اثرات گوارشی:** بیوست به علت کاهش پریستالیتیسم (احتمالاً به واسطه اثرات اوبیوئیدها بر سیستم عصبی انتربیک) ایجاد شده و به همین علت این داروها به عنوان داروهای ضدآسیهال استفاده می‌شوند.

● **عضلات صاف:** اوبیوئیدها به غیر از مپریدین، عضلات صاف دستگاه صهراوی را منقبض می‌کنند و می‌توانند موجب اسپاسم یا کولیک صهراوی شوند. اوبیوئیدها تون اسفنکترهای حالب و مثانه را بالا برده ولی تون رحم را کاهش می‌دهد (موجب زایمان طولانی می‌شوند).

■ **میوز:** تمام اوبیوئیدها بجز مپریدین موجب میوز می‌شوند. مپریدین خاصیت آنتی موسکارینی دارد (شکل ۱۴-۲).

● **توجه:** میوز را می‌توان به وسیله آتناگونیست‌های اوبیوئید (نالوکسان و آتروپین) برطرف کرد.

#### ■ دیگر اثرات

۱- رژیدیتی تندهای در پاسخ به اوبیوئیدها متعددی ایجاد شده و می‌تواند موجب مقاومت قابل ملاحظه به ونتیلاسیون مکانیکی شود.

۲- ضددردهای اوبیوئیدی به ویژه مورفین می‌توانند با آزادسازی هیستامین، موجب فلاشینگ و خارش شوند.

۳- این داروها موجب آزادسازی ADH و پرولاکتین می‌شوند، اما ممکن است ترشح LH را مهار کنند.

۴- تشدید پاسخ به ضددردهای اوبیوئیدی ممکن است در مبتلایان به نارسایی آدرنال یا هیپوتیروئیدی دیده شود.

#### ■ مثال کدامیک از مشتقات اوبیوئیدی موجب میوز نمی‌شود؟

(پرانتزی - شهریور ۹۰)

- ب) مپریدین  
د) فنتانیل

- الف) مورفین  
ج) متادون

الف ب ج د

■ **مثال:** کدام گزینه در مورد اثرات مورفین صحیح نیست؟ (پرانتزی اسفند ۹۳ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- ب) احتباس ادراری  
د) اسهال
- الف) میوز  
ج) تهوع

الف ب ج د

۲- در ناحیه پره‌سیناپسی، فعل شدن رسپتورهای  $\delta$  و  $\mu$ ، موجب بسته شدن کانال‌های وابسته به ولتاژ کلسیم و رهاسازی نوروترانسミترها مثل استریل کولین، نوراپی‌نفرين، سروتونين، گلوتامات و ماده P را مهار می‌کنند.

■ **مثال:** کدامیک از اعمال مواد مخدر آنالژیک از راه گیرنده‌های کاپا انجام می‌گیرد؟ (پرانتزی - مهر ۷۸)

- الف) وابستگی بدنی  
ب) انبساط عروق مغزی  
د) یوفوریا  
ج) آنالژی نخاعی

الف ب ج د

#### اثرات حاد

■ **ب) دردی یا آنالژی:** اوبیوئیدها، قوی‌ترین داروها جهت تسکین درد حاد هستند.

● **آگونیست‌های قوی یا کامل اوبیوئیدی:** این‌گروه بیشترین قدرت تسکین درد را دارند و عبارتند از: مورفین، متادون، مپریدین، فنتانیل و آنالوگ‌های آن، هیدرومورفون، لوروفانول و هروئین

! **توجه:** اثرات این داروها به صورت اولیه توسط رسپتورهای  $\mu$  بوده ولیکن رسپتورهای  $\delta$  و  $\kappa$  نیز مشارکت دارند.

■ **نکته:** داروهایی که عملکرد Mixed آگونیست - آتناگونیست دارند، مثل بوپرnofرین می‌توانند اثرات ضد درد آگونیست‌های کامل اوبیوئیدی را از بین ببرند، لذا نباید به صورت همزمان با این داروها تجویز شوند.

● **آگونیست‌های نسبی:** اثر ضد درد خفیف تا متوسطی داشته و عبارتند از: کدئین، هیدروکدون و اکسیکدون. این داروها در ترکیب با استامینوفن و NSAID در بازار موجود هستند.

■ **نکته:** پروپوکسی芬 یک آگونیست بسیار ضعیف بوده که در ترکیب با استامینوفن وجود دارد.

■ **خواب‌آلودگی و سرخوشی:** این اثرات ممکن است در دروزهای پائین تراز دروزهای لازم برای اثرات ضددردی حداکثری ایجاد شوند.

۱- خواب‌آلودگی این داروها با سایر داروهای سرکوب‌کننده CNS، افزاینده بوده ولی آمنزی ایجاد نمی‌شود.

۲- برخی از بیماران اثرات سرخوشی را تجربه می‌کنند.

۳- در دروزهای بالاتر، داروهای اوبیوئیدی ممکن است موجب تیرگی (Mental clouding) شده و به Stupor یا کوما منجر شوند.

■ **سرکوب تنفسی:** اوبیوئیدها با اثر بر روی مدولا (بصل النخاع)، مرکز تنفسی را مهار می‌کنند و موجب کاهش پاسخدهی به  $\text{CO}_2$  می‌شوند. سرکوب تنفسی ممکن است با آگونیست‌های اختصاصی  $\kappa$  (کاپا)، کمتر ایجاد شود. افزایش  $\text{CO}_2$  موجب اتساع عروق مغزی، افزایش جریان خون مغز و افزایش فشار داخل جمجمه می‌گردد.

■ **نکته‌ای بسیار مهم:** در بیماران با ترومای سرتوجیز مسکن‌های اوبیوئیدی کتراندیکاسیون نسیی دارد (۱۰۰٪ امتحانی).

■ **اثرات ضدسرفه:** مهار رفلکس سرفه با مکانیسم نامعلومی ایجاد شده و این اثر در دروزهای پائین تراز دوز لازم برای آنالژی ایجاد می‌شود.

■ **تقویع و استفراغ:** تقویع و استفراغ به واسطه فعل سازی CTZ توسط اوبیوئیدها ایجاد شده و با راه رفتن تشدید می‌شود.

نکته **نالبوفن کارایی ضددردی معادل مورفین دارد و آنتاگونیست رسپتورهای مو است.**

**مثال تجویز ریدی مورفین در کدامیک از موارد زیر مغاید است؟**  
(پرانتزی شهریور ۹۱ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

- (الف) در ادم حاد ریه ناشی از تاراسایی بطن چپ  
(ب) چهت تسربی در زایمان  
(ج) در ضربه مغزی  
(د) در جراحی مجاری صفراوی

الف ب ج د

**مثال** یک مرد جوان با حالت مضطرب و آزیته به اورژانس آورده شده است. او می‌گوید از مواد مخدور استفاده می‌کند و حدود ۱۲ ساعت پیش یک تزریق وریدی به خود داشته است. هم اکنون از لرز، درد عضلانی و استفراغ شدید شکایت دارد. در معاینه، هیپروتیلاسیون، هیپرترمی و افزایش سایز مردمک (میدریاز) دارد. تشخیص چیست و چه دارویی تجویز می‌کنید؟  
(پرتوست کاتوزنگ - ترورا)

- (الف) سندروم ترک - متادون      (ب) سندروم Overdose - نالوکسان  
(ج) هپاتیت B - بستری      (د) سندروم ترک - نالوکسان

الف ب ج د

## عوارض و سمیت دارویی

**عوارض جانبی:** اکثر عوارض جانبی ضددردهای اوپیوئیدی مانند تهوع، بیوست و دپرسیون تنفسی قابل پیش‌بینی هستند.

**سمومیت با اوپیوئیدها**

**علائم بالینی:** تریاد کاراکتریستیک مسمومیت با اوپیوئیدها (تریاک) عبارتند از:

۱- میوژ  
۲- کوما

۳- دپرسیون تنفسی

**نوجه** علت اکثر موارد مرگ، دپرسیون تنفسی است.

**تشخیص:** تشخیص Overdose هنگامی تأثید می‌شود که با تجویز وریدی یا استنشاقی نالوکسان علائم به سرعت رفع شود.

**درمان:** آنتی دوت اوپیوئیدها، نالوکسان است. درمان مسمومیت با اوپیوئیدها، عبارت است از:

۱- نالوکسان

۲- حمایت تنفسی

**تداخلات دارویی**

**سرکوب CNS:** مهمترین تداخل دارویی ضد دردهای اوپیوئیدی، سرکوب CNS بوده که در صورت مصرف همزمان با داروهای زیرخ می‌دهد: اتانول، داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور، داروهای بیهودشی، داروهای ضدسایکوز، ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای و آنتی‌هیستامین‌ها

**کومای هیپرپیرکسیک:** مصرف همزمان اوپیوئیدها (مثل مپریدین) با مهارکننده‌های MAO، ریسک کومای هیپرپیرکسیک را بالا می‌برد.

**سندروم سروتونین:** مپریدین اگر همزمان با SSRI ها مصرف شود می‌تواند موجب سندروم سروتونین شود.

## اثرات مزمن



**تولرانس:** بر علیه اغلب اثرات اوپیوئیدها به غیر از بیوست و میوژ، تحمل یا تولرانس ایجاد می‌شود. اگرچه تحمل متقاطع بین اوپیوئیدهای مختلف وجود دارد ولی این تحمل کامل نیست، لذا می‌توان از داروهای اوپیوئیدی به صورت چرخشی استفاده نمود (به ویژه در مبتلایان به سلطان).  
**اعتقاد:** سندروم محرومیت از اوپیوئیدها با آبریزش از بینی، اشک‌ریزش، لرز، درد عضلانی، خمیازه کشیدن، مورمور شدن، اضطراب، اسهال و رفتار خصم‌مانه تظاهر می‌یابد.

**هیپرآلرژی:** اگر برخی از اوپیوئیدها (شامل مورفین، فنتانیل و رمی‌فنتانیل) به مدت طولانی مصرف شونده می‌توانند موجب تشدید درد شوند. هیپرآلرژی ممکن است به علت رهاسازی دینورفین در نخاع و فعال شدن رسپتورهای برادی‌کینین و NMDA ایجاد شود.



## کاربردهای بالینی

**آنالژزی:** درمان دردهای متوسط تا شدید (مثل شکستگی و دردهای ناشی از سلطان) مهمترین کاربرد این داروهای است.

**درمان حاد درد:** از آگونیست‌های قوی به صورت تزریقی استفاده می‌شود.

**آنالژزی طولانی:** آنالژزی طولانی با کاهش اثرات جانبی را می‌توان با تجویز اپی‌دورال برخی آگونیست‌های قوی از جمله فنتانیل و مورفین ایجاد کرد.

**نکته** فنتانیل از راه تراناس درمال جهت آنالژزی به کار می‌رود و مدت اثر آن ۷۲ ساعت است.

**درمان دردهای خفیف و مزمن:** آگونیست‌های متوسط به صورت خوراکی یا در ترکیب با استامینوفن یا NSAIDها در درمان دردهای خفیف و مزمن مؤثر هستند.

**سرکوب سرفه:** کدئین و دکسترومتروفان اثرات ضدسرفه دارند. دوزهای بالای دکسترومتروفان ممکن است موجب کانفیوژن، توهمن، تحریک، افزایش یا کاهش سایز مردمک، نیستاگموس، تشنج، کوما و سرکوب تنفسی شود.

**درمان اسهال:** لوپرامید و دیفنوکسیلات خوراکی جهت درمان اسهال به کار برده می‌شوند.

**ادم حاد ریوی:** مورفین تزریقی در ادم حاد ریوی به کار برده می‌شود (۱۰۰٪ امتحانی).

**بیهودشی:** اوپیوئیدهای وریدی (مثل مورفین و فنتانیل) با دوز بالا اغلب جهت بیهودشی جراحی‌های قلب به کار برده می‌شوند.

**درمان اعیان:** مهمترین اوپیوئیدی که جهت ترک این داروهای آن استفاده می‌شود، متادون است. بورنورفین طول مدت عمل بیشتر داشته و گاهی از آن در دوره‌های محرومیت از اوپیوئیدها استفاده می‌شود. علائم ناشی از سندروم ترک آگونیست‌های اوپیوئیدی، عبارتند از:

۱- میدریاز

۲- آبریزش از بینی (رینوره)

۳- اشک‌ریزش و خمیازه

۴- سیخ شدن موها و پرش عضلانی (Muscle Jerks)

۲- مصرف هم‌زمان ترامadol با داروهای SSRI، ریسک سندروم سروتوئین را بالا می‌برد.

!**توجه** ترامadol اثر قابل توجهی بر روی عملکرد قلبی و تنفسی ندارد.  
**■ قاتپتادول (Tapentadol):** یک داروی آنالژیک جدید و مهارکننده قوی بازجذب نوراپی‌نفرین بوده و تمایل متوسط به رسپتور  $\mu$  دارد. تاپتادول ممکن است موجب سندروم سروتوئین شود و در مبتلایان به تشنج باید با احتیاط مصرف گردد.

**■ مثال** کدامیک از داروهای زیر علاوه بر اثر آگونیستی بر گیرنده  $\mu$ ، غلظت سروتوئین را در سیناپس‌ها افزایش می‌دهد؟  
 (پرانتزی - اسفند ۹۹)

- (الف) متادون  
 (ب) کدئین  
 (ج) بوپرnofین  
 (د) ترامadol

الف ب ج د

### آنتاگونیست‌های اُپیوئیدها

#### آنتاگونیست‌های خالص اُپیوئیدی

**■ انواع:** نالوکسان، نالمیفن و نالترکسان آنتاگونیست‌های خالص رسپتورهای اُپیوئیدی هستند.

**■ مکانیسم عمل:** این داروها به رسپتورهای  $\mu$  تمایل دارند.

**■ فارماکوکینتیک:** نالوکسان و نالمیفن از راه وریدی تجویز می‌شود. اخیراً یک نوع استنشاقی نالوکسان هم جهت درمان مسمومیت با اُپیوئیدها به بازار آمده است.

۱- **نالوکسان:** به علت نیمه عمر کوتاه نالوکسان (۱ تا ۲ ساعت)، برای درمان مسمومیت با اُپیوئیدها ممکن است نیاز به چند دوز نالوکسان وجود داشته باشد (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- **نالترکسان:** نیمه عمر حذفی نالترکسان طولانی بوده و متعاقب مصرف خوراکی، اثر آگونیست‌های قوی (مانند هروئین) را تا ۴۸ ساعت مهار می‌کند.

۳- **نالمیفن:** یک آنتاگونیست اُپیوئیدی بوده که مدت اثر آن ۸ تا ۱۲ ساعت است.

#### کاربرد بالینی

۱- مهم‌ترین اندیکاسیون بالینی آنتاگونیست‌های اُپیوئیدی، درمان مسمومیت حاد با اُپیوئیدها است.

۲- نالترکسان تمایل به اتانول را کاهش داده و در ترک اعتیاد به الکل به کار برده می‌شود.

۳- نالوکسگول برای درمان بیوست ناشی از اُپیوئیدها به کار می‌رود.

#### آنتاگونیست‌های جدید اُپیوئیدی

**■ انواع:** متیل نالترکسان و آلمیووپان

**■ مکانیسم عمل:** دو آنتاگونیست جدید اپیوئیدی به نام‌های متیل نالترکسان و آلمیووپان از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کنند. این آنتاگونیست‌های جدید اثرات مضار اُپیوئیدهای قوی بر روی رسپتورهای  $\mu$  (مثل دستگاه گوارش)، را خنثی نموده در صورتی که بر روی اثر کاهش دهنده در آن تأثیری نداشته و موجب سندروم ترک هم نمی‌شوند.

**■ مثال** مهم‌ترین عارضه جانبی تجویز دوزهای بالای ضد درد را داشت؟  
 (پرانتزی - شهریور ۱۴۰۰)

- (الف) سرکوب شدید تنفسی  
 (ب) شل شدن عضلات اسکلتی  
 (ج) افزایش فشارخون  
 (د) اسهال

الف ب ج د

### داروهای آگونیست - آنتاگونیست

**■ انواع:** داروهای این گروه عبارتند از: بوپرnofین، بوتوفانول، نالبوفین و پنتازوسین

**■ نکته:** درین این داروها پنتازوسین از همه ضعیف‌تر است.

#### رسپتورها

**● بوتوفانول، پنتازوسین و نالبوفین:** این داروهای آگونیست رسپتور  $\mu$  بوده و آنتاگونیست ضعیف رسپتور  $\mu$  هستند.

**■ توجه:** بوتوفانول ممکن است آگونیست نسبی یا آنتاگونیست رسپتور  $\mu$  باشد.

**● بوپرnofین:** بوپرnofین، آگونیست نسبی رسپتور  $\mu$  و آنتاگونیست ضعیف رسپتور  $\mu$  است.

#### اثرات و عوارض

**● فعالیت ضد درد:** اثرات ضد درد این داروها کمتر از آگونیست‌های کامل (مانند مورفین) است.

**● خواب‌آلودگی:** داروهای آگونیست - آنتاگونیست Mixed با دوز ضد درد، موجب خواب‌آلودگی می‌شوند.

**● سرکوب تنفسی:** سرکوب تنفسی باشد کمتری ایجاد شده ولیکن برگشت پذیری با نالوکسان، قابل پیش‌بینی نیست.

۱- دپرسیون تنفسی ناشی از نالبوفین به راحتی با نالوکسان قابل بازگشت نیست.

۲- مدت اثر بوپرnofین طولانی بوده و به شدت به رسپتور  $\mu$  متصل می‌شود، لذا به نالوکسان مقاوم است، چرا که نالوکسان نیمه عمر کوتاهی دارد.

**● تولرانس:** در استفاده طولانی مدت، تولرانس ایجاد می‌شود ولیکن نسبت به آگونیست‌های کامل، تولرانس کمتری ایجاد کرده و تولرانس متقاربع بسیار اندک است.

**● سایر عوارض:** سایر عوارض این داروها عبارتند از: سوگیجه، تهوع، تعریق، توهمندی، اضطراب و کابوس شبانه

#### ترامadol

**■ مکانیسم عمل:** ترامadol آگونیست ضعیف رسپتور  $\mu$  بوده که اثر ضد درد آن ناشی از مهار بازجذب سروتوئین است، ترامadol همچنین مهارکننده ضعیف بازجذب نوراپی‌نفرین است (۱۰۰٪ امتحانی).

#### کاربردها

۱- تسکین دردهای متعدد  
 ۲- به عنوان درمان کمکی با اُپیوئیدها در سندروم درد مزمن

**■ توجه:** اثرات ترامadol به صورت ناکامل توسط نالوکسان خنثی می‌شود.

#### کنتراندیکاسیون‌ها و تداخلات دارویی

۱- در بیمارانی که سابقه تشنج دارند، تجویز ترامadol کنتراندیکاسیون نسبی دارد.

۸- یکی از مهم‌ترین کاربردهای مورفین تزویقی، درمان ادم حاد ریه است (۱۰۰٪ امتحانی).

۹- تریاد کلاسیک مسمومیت با اوپیوئیدها، عبارتند از:

(الف) دپرسیون تنفسی

(ب) میوز

(ج) کوما

۱۰- آنتی‌دوت اوپیوئیدها، نالوکسان است.

۱۱- مصرف هم‌مان مپریدین با مهارکننده‌های MAO مثل فنلزین و ایزوکربوکسازید موجب افزایش کشنده درجه حرارت بدن می‌شود که می‌تواند سبب تشنج و کوما گردد. حتی مصرف MAO بعد از یک هفته از تجویز مپریدین ممکن است موجب این واکنش شود.

۱۲- مصرف هم‌مان مپریدین با SSRI می‌تواند موجب سندروم سروتونین شود.

۱۳- علائم ناشی از سندروم ترک آگونیست‌های اوپیوئیدی (Withdrawal) عبارتند از:

(الف) میدریاز (یک علامت مهم)

(ب) آبریزش بینی (رینوره)

(ج) اشک‌ریزش و خمیازه

(د) سیخ شدن موها و پوش عضلانی (Muscle jerks)

۱۴- بهترین دارو جهت رفع علائم ترک آگونیست‌های اوپیوئیدی، متادون است.

۱۵- نکات مهم در مورد ترامادول، عبارتند از:

• آگونیست ضعیف رسپتور  $\mu$  است.

• مهارکننده باز جذب سروتونین و نوراپی‌نفروین است.

• در بیمارانی که سابقه تشنج دارند، تجویز ترامادول کنتراندیکاسیون نسبی دارد.

• اثر ترامادول به صورت ناکامل توسط نالوکسان خنثی می‌شود.

۱۶- نیمه‌عمر نالترکسان نسبت به نالوکسان، بسیار بیشتر است.

۱۷- دکستروموتوفان به عنوان یک داروی ضدسرفه استفاده می‌شود.

**مثال** بیماری در حالت اغماء با میوز شدید و دپرسیون تنفسی به بخش اورژانس آورده شده است، کدامیک از داروهای زیر باید تجویز گردد؟

(دستیاری - اسفند ۱۴۰۴)

(ب) گلوكagon

(د) آدرنالین

(الف) نالوکسان

(ج) آتروپین

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- کدئین، اکسی‌کدون و هیدروکدون توسط سیتوکروم CYP2D6 متabolیزه می‌شوند. به علت پلی‌مورفیسم ژنتیکی در سیتوکروم CYP2D6، افراد به بی‌دردی این داروها پاسخ‌های متفاوتی می‌دهند.

۲- دوزهای بالا مپریدین ممکن است موجب تشنج شود.

۳- از بین اوپیوئیدهایی که به شکل خوارکی مصرف می‌شوند، متادون بیشترین فراهمی زیستی را دارد.

۴- جهت تسکین درد ناشی از کارسینوم‌های متاستاتیک از هیدرومورفون، اکسی‌مورفون و لوروفانول استفاده می‌شود (ترکیباتی با قدرت مشابه مورفین).

۵- در بیماران با ترومای سر، تجویز مسکن‌های اوپیوئیدی کنتراندیکاسیون نسبی دارد.

۶- تمام اوپیوئیدها بجز مپریدین موجب میوز می‌شوند.

۷- متعاقب مصرف طولانی مدت اپیوئیدها، تولرانس (تحمل) نسبت به اثرات ضد درد، خواب‌آوری (Sedative) و سرخوشی (Euphoric) ایجاد می‌شود ولی تولرانس به بیوست و میوز بوجود نمی‌آید.



کانال  
دکتر کامران احمدی  
در تلگرام

آدرس کانال دکتر کامران احمدی در تلگرام

<https://telegram.me/drkahlmadi>

در کانال تلگرام نیز همانند اینستاگرام هر روزه مطالب جدید آموزشی قرار داده می‌شود.



Kamran Ahmadi

5,627

posts

37.8k

followers

1,808

following

Follow

دکتر کامران احمدی  
در  
Instagram  
KAMRAN\_AOM

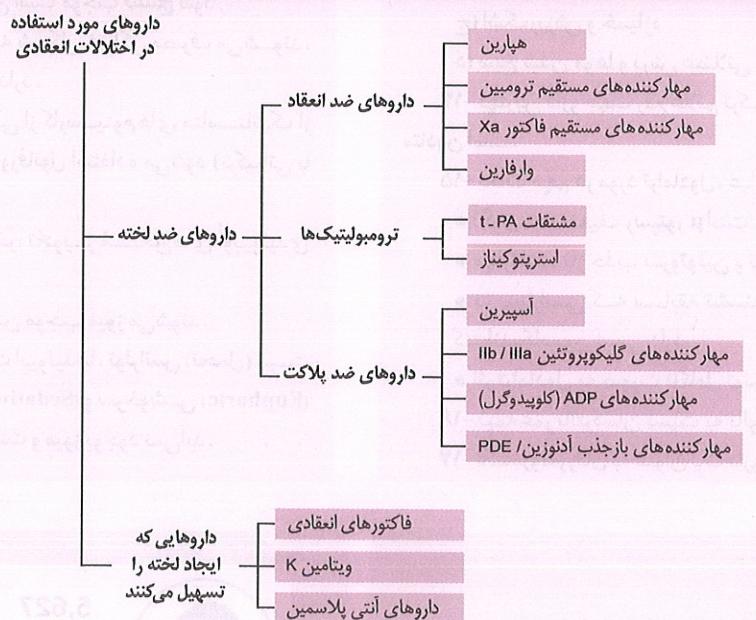


در صد سؤالات فصل ۱۵ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۹٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- جدول مقایسه هپارین با وارفارین، ۲- مهارکننده‌های مستقیم ترومبین، ۳- داروهای ضدپلاکت، ۴- داروهای ترومبولیتیک

## Preview

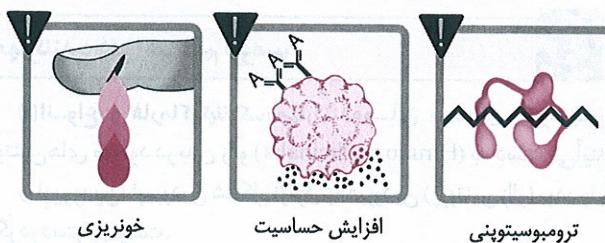


### هپارین

هپارین یک پلیمر پلی‌ساقاریدی با وزن مولکولی بالا و شدیداً اسیدی بوده و می‌توان آن را با مولکول‌های بازی مانند پروتامین خنثی کرد. **نکته** هپارین فقط به صورت وریدی یا زیرجلدی به کار می‌رود و به علت ریسک ایجاد هماتوم، از تجویز عضلانی آن باید خودداری کرد. **هپارین با وزن مولکولی پائین (LMWH)**: هپارین با وزن مولکولی پائین (LMWH) مانند انوکس‌اپارین دارای فراهمی زیستی بیشتر و مدت اثر طولانی‌تر بوده، لذا دفعات تزریق روزانه آن کمتر است.

### داروهای ضدانعقاد

- داروهای ضدانعقاد تولید لخته‌های فیبرینی را مهار کرده و در ۳ نوع زیر در دسترس است:
- ۱- هپارین: تزریقی
  - ۲- داروهای مهارکننده مستقیم ترومبین و فاکتور X: تزریقی و خوراکی
  - ۳- کومارین‌ها (وارفارین): خوراکی



شکل ۱۵-۱. عوارض جانبی هپارین

۲- هپارین شکسته نشده می‌تواند موجب تروموبوسیتوبنی متوسط گذراشد. در برخی از بیماران هپارین شکسته نشده موجب تروموبوسینوبنی ناشی از هپارین (HIT) می‌شود. تروموبوسیتوبنی ناشی از هپارین به علت تولید آنتی‌بادی بر علیه کمپلکس هپارین و فاکتور ۴ پلاکتی است. در تروموبوسیتوبنی ناشی از هپارین، علی‌رغم تروموبوسیتوبنی شدید بیمار دچار تروموبوسیتوبنی می‌شود. هپارین با وزن مولکولی پائین و فوندایپارینوکس کمتر موجب تروموبوسینوبنی های اینمی می‌گردد.

۳- مصرف طولانی مدت هپارین شکسته نشده می‌تواند موجب استئوپروز شود.

■ **مانیتورینگ:** فعالیت هپارین با PTT سنجیده می‌شود ولی PTT برای ارزیابی عملکرد LMWH قابل اعتماد نیست. این مشکل به ویژه در نارسایی کلیه که کلیرانس آنها کاهش یافته مهم است.

■ **آنتی دوت:** آنتی دوت هپارین، پروتامین سولفات است.

■ **ذکتهای بسیار مهم:** پروتامین تنها می‌تواند قسمتی از اثرات هپارین‌های با وزن مولکولی پائین را خنثی کند و اثری بر روی فوندایپارینوکس ندارد.

■ **مثال خانم ۳۷ ساله‌ای در هفته ۱۵ حاملگی دچار آمبولی ریوی ناشی از تروموبوز شده است.** برای درمان این بیماری کدام داروی زیر تجویز می‌شود؟

(پرانتزی میان دوره - آبان ۹۶)

- الف) فوندایپارینوکس  
ب) هپارین  
ج) هپارین  
د) Tenecteplase

الف ب ج د

■ **مثال آنتی دوت هپارین کدامیک از موارد زیر است؟**  
(پرانتزی شهریور ۹۸ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- الف) آسپرین  
ب) پروتامین سولفات  
ج) دی‌پیریدامول  
د) ویتامین K

الف ب ج د

■ **مثال برای سنجش عملکرد کدامیک از داروهای ضدانعقاد زیر است؟**  
(دستیاری - تیر ۱۴۰۰)

- الف) آسپرین  
ب) هپارین  
ج) دی‌پیریدامول  
د) وارفارین

الف ب ج د

جدول ۱۵-۱. ویژگی‌های هپارین و وارفارین

ویژگی	هپارین	وارفارین
ساختمان	پلی‌مرپلی‌ساقاریدی بزرگ، اسیدی مولکول کوچک محلول در چربی	خوراکی
راه تجویز	تزریقی	کبد
محل اثر	خون	آهسته (چند روز)، توسط نیمه عمر فاکتورهای نرمال از پیش موجود محدود می‌شود.
مکانیسم اثر	آنٹی‌تروموبین III را فعال نموده که موجب اختلال در تولید فاکتورهای انعقادی مثل تروموبین و فاکتورهای IX، VII، II، X می‌شود.	آنٹی دوت پروتامین برای هپارین شکسته ویتامین K، پلاسما، کنسانتره شده، ولی برای LMWH آثر آن کمپلکس پروتومبین کامل نیست.
اندیکاسیون	زمان، طی چند هفته تا چند ماه	حاد، طی چند روز
صرف در حاملگی	خیر	بله
مانیتورینگ	aPTT برای هپارین شکسته نشده (زمان پروتومبین) و لیکن جهت LMWH به کار نمی‌رود.	

#### مکانیسم اثر

● **هپارین شکسته نشده (UFH):** هپارین شکسته نشده، مهارکننده غیرمستقیم تروموبین بوده و به آنتی‌تروموبین III متصل می‌شود. کمپلکس هپارین - آنتی‌تروموبین III با تروموبین و سایر فاکتورها ترکیب شده و آنها را غیرفعال می‌کند.

● **هپارین با وزن مولکولی پائین (انوکس‌اپارین، دالتاپارین، تینفازاپارین):** هپارین‌های با وزن مولکولی پائین نیز مانند هپارین شکسته نشده به آنتی‌تروموبین III متصل می‌شوند و کمپلکس ایجاد شده فاکتور Xa تخریب می‌کند و اثر کمتری روی تروموبین دارد.

● **فوندایپارینوکس:** بک داروی مصنوعی کوچک بوده که حاوی پنتاساکارید اصلی هپارین کامل و LMWH است. فوندایپارینوکس به آنتی‌تروموبین III متصل می‌گردد. این دارو روزی یک بار از راه زیرجلدی مصرف می‌شود.

● **کاربرد بالینی:** هپارین هنگامی استفاده می‌شود که اثر ضدانعقادی فوری (هنگام شروع درمان ضدانعقادی) لازم باشد. اندیکاسیون‌های تجویز هپارین، عبارتند از:

۱- درمان DVT

۲- درمان آمبولی ریه

۳- انفارکتوس حاد میوکارد

۴- هپارین به همراه داروهای تروموبولیتیک برای رواسکولاریزاسیون و به همراه مهارکننده‌های کلیکوپروتئین IIb/IIIa در جریان آثیوپلاستی و استنت‌گذاری کرونر تجویز می‌شود.

● **صرف در حاملگی:** به دلیل آنکه هپارین از جفت عبور نمی‌کند، داروی ضدانعقاد انتخابی در حاملگی است.

#### عوارض

۱- شایع‌ترین عارضه هپارین، خونریزی بوده و ریسک سکته مغزی هموراژیک وجود دارد.

- **مقال** فردی ۷ روز پس از دریافت روزانه هپارین دچار ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (HIT) شده است. در این بیمار به جای هپارین کدام دارو را به شکل خوراکی می توان تجویز کرد؟
- (پر اترنی اسفند ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه کرمانشاه و همدان])
- الف) فونداباریونکس  
ب) آرگاتروبان  
ج) وارفارین  
د) دابیگاتران

الف ب ج د

### مهارکننده های مستقیم خوراکی فاکتور Xa

- **أنواع**: ریوازوکسابان، آپیکسابان و ادوکسابان
- **فارماکوکینتیک**: داروهای این گروه شروع اثر سریع و نیمه عمری کمتر از وارفارین دارند. این داروها به شکل خوراکی مصرف می شوند.
- **مکانیسم عمل**: مهار مستقیم فاکتور Xa
- **کاربردهای بالینی**
- ۱- کاربردهای ریوازوکسابان، عبارتند از:
- (الف) پیشگیری و درمان DVT بعد از جراحی هیپ یا زانو
- (ب) پیشگیری از انفارکتوس های مغزی در مبتلایان به فیبریلاسیون دهیزی بدون بیماری دریچه ای
- ۲- آپیکسابان برای پیشگیری از انفارکتوس های مغزی آمبولیک در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهیزی غیر دریچه ای تأیید شده است.
- **مانیتورینگ**: مهارکننده های مستقیم فاکتور Xa نیازی به مانیتورینگ ندارند.
- **عوارض**: مهمنترین، عارضه خونریزی است.

### وارفارین و سایر کومارین ها

وارفارین و سایر کومارین ها، مولکول های کوچک محلول در چربی هستند که پس از مصرف خوراکی به راحتی جذب می شوند. بیش از ۹۹٪ وارفارین به پروتئین های پلاسما متصل است.

■ **فارماکوکینتیک**: این داروها متاپولیسیم کبدی (توسط آنزیم سیتوکروم P450) دارند.

■ **مکانیسم اثر**: کومارین ها تولید فاکتورهای انعقادی وابسته به ویتامین K (II, VII, IX, X) را مهار می کنند.

■ **آنتی دوت**: اثرات وارفارین را می توان با تجویز ویتامین K خنثی نمود. تأثیر ویتامین K در برگرداندن آثار ضد انعقادی کومارین ها، آهسته است (ع تا ۲۴ ساعت)، برای خنثی کردن سریع اثرات وارفارین می توان از FFP استفاده کرد.

■ **مانیتورینگ**: عملکرد وارفارین را با تست PT می سنجند.

■ **کاربرد بالینی**: در مواردی که درمان ضد انعقادی طولانی مدت لازم است، از وارفارین استفاده می شود.

### عوارض

■ **خونریزی**: مهم ترین عارضه وارفارین، خونریزی است.

■ **نکروز عرقوق پوستی**: نکروز عرقوق پوستی در ابتدا دارمان با وارفارین و به علت کاهش پروتئین C که نیمه عمر کوتاهی دارد، رخ می دهد.

### مهارکننده های مستقیم ترومبین

■ **انواع و فارماکوکینتیک**: مهارکننده های مستقیم ترومبین از پروتئین های موجود در بدن زالو (Hirudo medicinalis) به دست می آیند.

● **لپرودین**: لپرودین شکل نوتروکیب هیرودین (پروتئین زالو) بوده ولیکن دیگر در دسترس نیست.

● **دسیرودین و بیوالیرودین**: دسیرودین و بیوالیرودین با ایجاد تغییراتی در هیرودین تولید می شوند.

● **آرگاتروبان**: آرگاتروبان یک مولکول کوچک با نیمه عمر کوتاه است.

● **دابیگاتران**: دابیگاتران تنها مهارکننده مستقیم ترومبین بوده که به شکل خوراکی تجویز می شود.

### مکانیسم اثر

۱- لپرودین و بیوالیرودین هم زمان به جایگاه فعال ترومبین و سوبستراهای ترومبین متصل می شوند.

۲- آرگاتروبان فقط به ترومبین متصل می شود.

۳- این داروها (برخلاف هپارین ها) هم ترومبین محلول و هم ترومبین درون لخته های در حال تشکیل را مهار می کنند.

۴- بیوالیرودین همچنین فعالیت پلاکت ها را متوقف می سازد.

### کاربرد بالینی

#### انواع تزریقی

۱- مهارکننده های مستقیم ترومبین تزریقی به عنوان جایگزین هپارین در مبتلایان به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین به کار می روند.

۲- بیوالیرودین همراه با آسپیرین در طی آنتیپلاستی کرون به کار برده می شود.

● **انواع خوراکی**: فواید انواع خوراکی داروهای مهارکننده مستقیم ترومبین شامل موارد زیر است:

۱- این داروها فارماکوکینتیک قابل پیش بینی داشته و امکان تجویز دوز ثابت و پاسخ ضد انعقادی قابل پیش بینی و فوری وجود دارد.

۲- این داروها با داروهای مؤثر بر P450 تداخل ندارند.

۳- دابیگاترین (خوراکی) برای اکثر اندیکاسیون های تجویز ضد انعقاد خوراکی از جمله موارد زیر تأیید شده است:

(الف) پیشگیری از انفارکتوس مغزی

(ب) پیشگیری از آمبولی سیستمیک در فیبریلاسیون های دهیزی غیر دریچه ای

(ج) پروفیلاکسی ترومبوآمبولی وریدی (VTE) متعاقب جراحی تعویض مفصل هیپ یا زانو

(د) کاهش ریسک ترومبوآمبولی وریدی مکرر

### مانیتورینگ

● **داروهای تزریقی**: جهت ارزیابی اثر داروهای تزریقی (مانند هپارین شکسته نشده) می توان از aPTT استفاده کرد.

● **داروهای خوراکی**: مانیتورینگ روتین یا بررسی تداخلات دارویی با سایر داروهای ضد انعقاد لازم نیست.

■ **عوارض**: مهارکننده های مستقیم ترومبین می توانند موجب خونریزی شوند.

■ **آنتی دوت**: ایداروسیزوماب (Idarucizumab) یک قطعه آنتی بادی Fab متکولنال انسانی بوده که به دابیگاترین متصل شده و اثرات ضد انعقادی آنرا خنثی می کند.

● **فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA):** آنژیمی است که پلاسمینوژن را مستقیماً به پلاسمین تبدیل می‌کند.

۱- آلتیلاز: آلتیلاز یک فعال کننده نوترکیب انسانی پلاسمینوژن است.

۲- رتپلاز: شکل جهش یافته PA-انسانی با اثرات مشابه بوده که شروع اثر سریع‌تر و مدت اثر طولانی‌تری دارد.

۳- تنکتیلاز: شکل جهش یافته دیگری از PA-t با نیمه عمر طولانی تراست.

● **استرپیتوکیناز:** استرپیتوکیناز از کشت باکتری به دست می‌آید. استرپیتوکیناز یک آنژیم نیست ولیکن با پلاسمینوژن آندوژن یک کمپلکس ایجاد می‌کند. پلاسمینوژن در این کمپلکس تحت تغییرات ساختاری قرار گرفته که به سرعت پلاسمینوژن آزاد را به پلاسمین تبدیل می‌کند.

! **توجه:** برخلاف PA-t، استرپیتوکیناز برای پلاسمینوژن متصل به فیبرین، اختصاصی نیست.

! **توجه:** اوروکیناز یک آنژیم انسانی بوده که توسط کلیه ساخته شده و پلاسمینوژن را به طور مستقیم به پلاسمین فعال تبدیل می‌کند.

#### کاربردهای بالینی

● **درمان اورژانسی ترومبوز شریان کرونر:** این داروها اغلب جهت درمان اورژانسی ترومبوز شریان کرونر (به عنوان جایگزین آنژیوپلاستی کرونر) به کار می‌روند. کاربرد اصلی ترکیبات ترومبوولیتیک در درمان سریع و اورژانسی ترومبوز شریان‌های کرونر است. این داروها اگر در طی ۶ ساعت اول MI به کار برد شوند، می‌توانند عروق کرونر بسته شده را باز کنند.

● **انفارکتوس ایسکمیک مغزی:** مصرف PA-t در مدت ۳ ساعت بعد از آغاز علائم، پیش‌آگهی مبتلایان به انفارکتوس مغزی ایسکمیک را بهتر می‌کند ۱۰۰٪ امتحانی. قبل از تجویز این داروها باید خونریزی مغزی Rule out شده باشد.

● **آمبولی‌های شدید ریوی:** از این داروها در درمان آمبولی‌های شدید ریوی استفاده می‌شود.

■ **عوارض:** عوارض ترومبوولیتیک‌ها شامل خونریزی و واکنش‌های آلرژیک است.

● **خونریزی:** مهم‌ترین عارضه، خونریزی بوده و خطناک‌ترین عارضه، خونریزی مغزی است.

● **واکنش‌های آلرژیک:** واکنش‌های آلرژیک اغلب به علت مصرف استرپیتوکیناز رخ می‌دهند. استرپیتوکیناز یک داروی ترومبوولیتیک بوده که موجب تولید آنتی‌بادی می‌شود، لذا در صورت استفاده مجدد آن ممکن است بی‌اثر باشد و حتی سبب واکنش‌های آلرژیک شود. حتی در بیمارانی که عفونت استرپیتوکوکی نیز داشته‌اند ممکن است برعلیه دارو آنتی‌بادی ایجاد شود.

! **توجه:** داروهای ترومبوولیتیک در بیماران مبتلا به نوپلاسم یا بیمارانی که قرار است تحت عمل جراحی قرار گیرند به کار برد نمی‌شوند، چرا که شанс خونریزی افزایش می‌یابد.

#### ■ **مثال احتمال بروز واکنش‌های بیش حساسیتی (Hypersensitivity)**

با کدامیک از داروهای فیبرینولیتیک زیر بیشتر است؟ (پرانتزی شهربور ۹۷-قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) Alteplase

ب) Tenecteplase

الف) Streptokinase

ج) Reteplase

#### الف ب ج د

● **ضایعات استخوانی و خونریزی در جنین:** این داروها به راحتی از راه خوراکی جذب شده و از جفت عبور می‌کنند، لذا مصرف آنها در حاملگی ممنوع است. **نکته:** در حاملگی، هپارین داروی انتخابی است.

#### ■ **تداخلات دارویی**

● **کاهش اثرات ضدانعقادی:** باربیتورات‌ها، کاربامازپین، فنی‌توئین و ریفامپین (تحویل‌کننده‌های P450)، کلیرانس وارفارین را افزایش داده و اثرات ضدانعقادی آن را کم می‌کنند.

● **افزایش اثرات ضدانعقادی:** آمیودارون، سایمیتیدین و SSRI‌ها (مهارکننده‌های P450)، کلیرانس وارفارین را کاهش داده و اثر ضدانعقادی آن را بالا می‌برند.

■ **مقایسه داروهای ضدانعقاد مستقیم خوراکی با وارفارین:** داروهای ضدانعقاد مستقیم خوراکی (دابیکاتران، ریوواروکسابان) دارای فواید زیر هستند:

۱- کارآیی آنتی‌تروموبیوتیک مشابه با وارفارین

۲- خونریزی کمتر

۳- عدم نیاز به مانیتورینگ

۴- تداخلات دارویی کمتر

۵- به علت راحتی تجویز (یا ۲ دوز خوراکی در روز) و تداخلات دارویی و غذایی کمتر، داروهای ضدانعقادی مستقیم در بسیاری از موارد جایگزین وارفارین شده‌اند.

! **توجه:** به علت نیمه عمر کوتاه داروهای ضدانعقادی جدید، در صورت عدم همکاری بیمار در مصرف منظم این داروهای سریعاً اثر ضدانعقادی آنها از بین رفته و ریسک ترومبوآمبولی افزایش می‌یابد.

■ **مثال:** مصرف هم‌زمان کدامیک از داروهای زیر با وارفارین موجب افزایش اثر فارماکولوژیک وارفارین می‌شود؟ (پرانتزی شهربور ۱۰۵)

الف) فنی‌توئین

ب) فنوباربیتال

ج) سایمیتیدین

د) کاربامازپین

الف ب ج د

■ **مثال:** داروی آنتی‌دوت وارفارین در دوز بالا کدامیک از ترکیبات زیر خواهد بود؟ (پرانتزی میان دوره - دی ۹۷)

الف) آنکوساپارین

ب) استرپیتوکیناز

ج) پروتامین سولفات

د) ویتامین K1

الف ب ج د

## داروهای ترومبوولیتیک

■ **انواع:** این داروهای به یکی از دو شکل زیر هستند:

۱- شکل آندوژن فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA): آلتیلاز، تنکتیلاز و رتپلاز

۲- پروتئین ساخته شده توسط استرپیتوکوک: استرپیتوکیناز

■ **تحویه تجویز:** تمام این داروهای به شکل داخل وریدی به کار می‌روند.

■ **mekanissem عمل:** پلاسمین یک آنژیم فیبرینولیتیک آندوژن است که لخته را تکه می‌کند. آنژیم‌های ترومبوولیتیک تبدیل پلاسمینوژن (پیش‌ساز غیرفعال) به پلاسمین را تسريع می‌کنند.

● **کلوبیدوگرل و تیکلوبیدین:** کلوبیدوگرل و تیکلوبیدین جهت پیشگیری از بروز TIA و انفارکتوس مغزی ایسکمیک به ویژه در بیمارانی که آسپیرین را تحمل نمی‌کنند، به کار می‌رود. کلوبیدوگرل به همراه آسپیرین برای جلوگیری از ترموبوز بعد از کارگذاری استنت قلبی به مدت ۶ تا ۱۲ ماه استفاده می‌شود.

● **دی‌پیریدامول**

۱- دی‌پیریدامول به صورت کمکی همراه با اورفارین جهت پیشگیری از ترموبوز در افرادی که تعویض دریچه شده‌اند، به کار برده می‌شود.

۲- دی‌پیریدامول به همراه آسپیرین جهت پیشگیری از انفارکتوس مغزی ایسکمیک تجویز می‌شود.

● **سیلوستازول:** سیلوستازول داروی مناسبی جهت درمان لنگش متناوب (علامتی از بیماری‌های شریانی محیطی) است.

● **عوارض**

● **آسپیرین و سایر NSAID‌ها:** آسپیرین و سایر NSAID‌ها، عوارض گوارشی و CNS ایجاد می‌کنند. تمام داروهای ضدپلاکت می‌توانند اثرات سایر داروهای ضدانعقاد را تقویت کنند.

● **مهارکننده‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa:** عارضه اصلی مهارکننده‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa، خونریزی و با مصرف طولانی مدت، ترموبوزیتوپنی است. تیکلوبیدین امروزه به ندرت مصرف می‌شود، چرا که در ۵٪ از بیماران خونریزی، در ۱٪ نترورپنی شدید و در تعداد اندکی TTP ایجاد می‌کند.

● **کلوبیدوگرل:** کلوبیدوگرل عوارض خونی کمتری دارد.

● **دی‌پیریدامول و سیلوستازول:** شایع ترین عوارض جانبی دی‌پیریدامول و سیلوستازول، سردرد و تپش قلب است.

● **نکته** مصرف سیلوستازول در مبتلایان به نارسایی احتقانی قلب کتراندیکه است.

● **مثال** کدامیک از داروهای زیر از طریق مهار رسپتورهای ADP پلاکتی در اختلالات انعقادی به کار می‌رود؟ (دستیاری - اردیبهشت ۹۶)

ب) Clopidogrel

ASA

د) Dipyridamole

Abciximab

● **الف ب ج د**

## داروهایی که در اختلالات خونریزی دهنده مورد استفاده قرار می‌گیرند

● **علل تشکیل ناکافی لخته:** ناکافی بودن تشکیل لخته به ۴ علت رخ می‌دهد:

۱- کمبود ویتامین K

۲- نقص ژنتیکی در ایجاد لخته مثل هموفیلی

۳- مصرف برخی از داروهای

۴- ترموبوزیتوپنی: ترموبوزیتوپنی را می‌توان با تجویز پلاکت یا اوپرلوکین (Oprelvekin) که اینترلوکین-۱۱ نوتکریب عامل رشد مگاکاربیوسیتی می‌باشد، درمان کرد.

● **ویتامین K:** کمبود ویتامین K توسط تجویز فیتونادیون (ویتامین K1) خواکی یا تزریقی درمان می‌شود.

## داروهای ضدپلاکت

● **اهمیت:** پلاکت‌ها در انسداد عروق کرونری و عروق مغزی، نقش مهمی دارند. تجمع پلاکت‌ها توسط میاتورهای آندوژن شامل پروستاگلندین، ترموبوزیان، آندوزین دی‌فسفات (ADP)، ترموبین و فیربرین تحریک می‌شود.

● **طبقه‌بندی:** داروهای ضد پلاکت را می‌توان به صورت زیر تقسیم‌بندی نمود:

۱- آسپیرین و سایر NSAID‌ها

۲- مهارکننده‌های فسفودی استراز: دی‌پیریدامول و سیلوستازول

۳- مهارکننده‌های رسپتور گلیکوپروتئین IIb/IIIa: تیروفیبان، آبیسیکسیماب و اپتی‌فیباتاید

۴- آنتاگونوستیت ADP: گلوبیدوگرل، پاراسوگرل و تیکلوبیدین

● **مکانیسم عمل**

● **آسپیرین:** آسپیرین و سایر NSAID‌ها با بلوک سیکلواکسیژنаз (COX) تولید ترموبوزیان را مهار می‌کنند. ترموبوزیان A2 یک محرک قوی تجمع پلاکت است. آسپیرین یک مهارکننده برگشت‌ناپذیر COX بوده و چون پلاکت‌ها مکانیسم ساخت پروتئین جدید را ندارند، اثرات آسپیرین تا زمانی که پلاکت‌های جدید ساخته شوند (چند روز) باقی می‌ماند.

● **توجه!** پایداری اثرات ضدپلاکتی سایر NSAID‌ها، کوتاه‌تر (چند ساعت) بوده و به عنوان داروهای ضدپلاکت استفاده نمی‌شوند و در صورت استفاده هم‌زمان با آسپیرین، با اثرات ضدپلاکتی آسپیرین تداخل ایجاد می‌شود.

● **دی‌پیریدامول:** دی‌پیریدامول و سیلوستازول مکانیسم اثر دوگانه دارند:

۱- افزایش مدت اثر مهارکننده فسفودی استراز (که این آنژیم، مسئول تجزیه cAMP است)

۲- پیشگیری از برداشت آندوزین خارج سلولی که این کار با اثر بر گیرنده‌های A2 پلاکت صورت می‌گیرد؛ در نتیجه، با افزایش cAMP پلاکتی، از تجمع پلاکت‌ها جلوگیری می‌کنند.

● **کلوبیدوگرل، پاراسوگرل و تیکلوبیدین:** این داروهای در کبد به متابولیت فعال تبدیل شده و موجب مهار برگشت‌ناپذیر رسپتور ADP پلاکتی شده و تجمع پلاکتی وابسته به ADP را مهار می‌کنند.

● **تیکاگلور:** یک داروی جدید بوده که نیاز به فعال‌سازی نداشته و به صورت برگشت‌پذیر رسپتور ADP پلاکت را بلوک می‌کنند.

● **Abciximab:** Abciximab یک آنتی‌بادی منوکلونال بوده که اتصال فیبرین به گیرنده IIb/IIIa پلاکت را به صورت برگشت‌پذیر مهار می‌کند؛ در نتیجه از تجمع پلاکتی جلوگیری می‌کند. مدت اثر این دارو کوتاه (چند ساعت) است. اپتی‌فیباتاید و تیروفیبان به صورت برگشت‌پذیر رسپتور گلیکوپروتئین IIb/IIIa را بلوک می‌کنند.

● **کاربردهای بالینی**

● **آسپیرین**

۱- پیشگیری از انفارکتوس میوکارد که در کسانی که سابقه MI دارند.

۲- پیشگیری از سکته‌های ایسکمیک مغزی، TIA و سایر حوادث ترموبوزیک

● **مهارکننده‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa:** از مهارکننده‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa جهت پیشگیری از تگی مجده عروق بعد از آنژیوپلاستی کرونر و به مدت کوتاه در سندرم‌های حاد کرونری (آنژین صدری ناپایدار و Non-Qwave MI) استفاده می‌شود.

- ۷- وارفارین تولید فاکتورهای انعقادی وابسته ویتامین K (III, VII, IX, X) را مهار می کند.
- ۸- آنتی دوت وارفارین، ویتامین K است.
- ۹- عملکرد وارفارین با PT و هپارین با PTT سنجیده می شود.
- ۱۰- مصرف وارفارین در حاملگی ممنوع است.
- ۱۱- باربیتورات ها، کاربامازیپین، فنی توئین و ریفامپین (تحریک کننده های P450)، کلیرانس وارفارین را افزایش داده و اثرات ضدانعقادی آنرا کم می کنند.
- ۱۲- آمیودارون، سایمتیدین و SSRI ها (مهار کننده های P450) کلیرانس وارفارین را کاهش داده و اثر ضدانعقادی آنرا بالا می بردند.
- ۱۳- آنزیمی است که پلاسمینوژن را مستقیماً به پلاسمین تبدیل می کند. داروهای این گروه عبارتند از: آلتپلاز، رتپلاز و تکنکتپلاز
- ۱۴- اگر داروهای تروموبولیتیک (t-PA) در طی ۶ ساعت اول MI و در طی ۳ ساعت اول انفارکتوس ایسکمیک مغزی به کار برد شوند، پیش آگهی را بهتر نموده و رگ مسدود را باز می کنند.
- ۱۵- مهم ترین عارضه جانی داروهای تروموبولیتیک، خونریزی و خطرناک ترین عارضه آن، خونریزی مغزی است.
- ۱۶- مکانیسم داروهای ضدپلاکت، عبارتند از:
- الف) مهار کننده های فسفودی استراز: دی پیریدامول و سیلوستازول
  - ب) مهار کننده های رسپتور گلیکوپروتئین IIb/IIIa: تیروفیبان، Abciximab و اپتی فیباتاید
  - ج) آتنا گونیست رسپتور ADP: گلوبید و گرل، پاراسوگرل و سیلوستازول
- ۱۷- دسموپرپسین استات، آگونیست رسپتور V2 و ازوپرپسین بوده و می تواند سطح فاکتور فون ویلبراند و فاکتور VIII را افزایش دهد. به همین دلیل در مبتلایان به هموفیلی ضعیف یا بیماری فون ویلبراند تجویز می شود.

- ۱- تمام نوزادان باید فیتو نادیون تزریقی دریافت کنند.
- ۲- دوزهای بالای ویتامین K1 جهت خنثی نمودن اثرات آنتی کوآگولانی وارفارین به کار برد می شوند.
- فاکتورهای تشکیل دهنده لخته و دسموپرپسین: پل اسمای تازه و فاکتورهای انعقادی خالص انسانی شایع ترین داروهایی هستند که در درمان هموفیلی به کار می روند.
- فاکتور VIII و IX: فاکتور VIII برای هموفیلی A و فاکتور IX برای هموفیلی B تجویز می شود.
- دسموپرپسین استات: دسموپرپسین استات، آگونیست رسپتور V2 و ازوپرپسین بوده و می تواند سطح فاکتور فون ویلبراند و فاکتور VIII را افزایش دهد. دسموپرپسین استات در بیماران مبتلا به هموفیلی A خفیف یا بیماری فون ویلبراند که قرار است تحت جراحی کلیتیو قرار گیرند، تجویز می شود.

- داروهای ضد پلاس مین: آمینوکاپروئیک اسید و ترانگزامیک اسید داروهایی هستند که از راه خوراکی مصرف شده و از طریق مهار فعالیت پلاس مینوژن، فیرینولیز را مهار می کنند.
- کاربرد بالینی: این داروها جهت پیشگیری یا درمان خونریزی حاد در مبتلایان به هموفیلی و سایر اختلالات خونریزی دهنده به کار می روند.

- عوارض جانبی: ترومیوز، هیپوتانسیون، میوپاتی و اسهال
- مثال جهت کنترل خونریزی و یا پیشگیری از آن در یک فرد هموفیل کدام دارو کاربرد دارد؟ (پرانترنی شهریور ۹۳ - دانشگاه آزاد اسلامی)

- (الف) وارفارین  
(ب) هیروودین  
(ج) دسموپرپسین  
(د) استرپتوكیناز

الف ب ج د

## راه های خرید مستقیم از مؤسسه فرهنگی دکتر کامران احمدی

از طریق سایت مؤسسه به آدرس

www.kaci.ir

از طریق تماس تلفنی و سفارش تلفنی

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ ● ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸  
۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ ● ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹

مراجعه مستقیم به مؤسسه

تهران، خیابان شهروردی شمالی، بالاتر از چهار راه مطهری  
کوچه تهمتن، پلاک ۷، کد پستی: ۱۵۷۷۶۴۶۵۱۱

در هر کجای ایران که باشید در سریع ترین زمان ممکن  
درخواست شما به دستان خواهد رسید.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- هپارین به آنتی ترومیوز III متصل شده و آنرا فعال می کند.
- ۲- داروی ضدانعقادی انتخابی در حاملگی، هپارین است.
- ۳- آنتی دوت هپارین، پروتامین سولفات است.
- ۴- عوارض هپارین، عبارتند از:
- (الف) خونریزی (سکته مغزی هموراژیک)
  - (ب) ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین
  - (ج) استئوپروز (در مصرف دراز مدت)
- ۵- در مبتلایان به ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین از مهار کننده های مستقیم ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین از هپارین از هپارین استفاده می شود.
- ۶- مهار کننده های مستقیم خوراکی فاکتور Xa، عبارتند از:
- (الف) ریواروکسابان
  - (ب) آپیکسابان
  - (ج) ادوکسابان



درصد سوالات فصل ۱۶ در ۲۰ سال اخیر: ۸۷/۲%

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- استاتین‌ها، ۲- عوارض داروهای دیس لیپیدمی

## Preview

### داروهای پایین آورنده چربی خون

داروهای مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز (لوواستاتین)	رزین‌ها	ازتیمیب	نیاسین	فیبرات‌ها (زمفیبروزیل)	مهارکننده‌های PCSK9 (الیروکوماب، اولوکوماب)
---	---------	---------	--------	---------------------------	---

● کاهش تری‌گلیسرید و VLDL و بالا بردن HDL: جهت کاهش دادن تری‌گلیسرید و VLDL و بالا بردن HDL، مشتق‌ات اسید فیریک (زمفیبروزیل)، نیاسین و اسیدهای چرب امگا ۳ مفید هستند.



### مهارکننده‌های HMG - CoA ردوکتاز

■ انواع: لوواستاتین و سیمواستاتین، پیش دارو بوده ولی سایر داروها آتروواسکلروز، فلواستاتین، پراواستاتین، پیتاواستاتین و رزوواستاتین به صورت فعال هستند.

#### مکانیسم عمل و اثرات

- ۱- استاتین‌ها، آنالوگ‌های ساختمانی HMG - CoA هستند که آنرا به صورت رقابتی مهار می‌کنند.
- ۲- این داروهای تعداد رسپتورهای LDL با میل ترکیبی زیاد را افزایش می‌دهند. افزایش تعداد رسپتورهای LDL موجب برداشت LDL و VLDL از خون می‌شود (مهم‌ترین اثر این داروها در کاهش کلسترول خون).
- ۳- مهارکننده‌های HMG - CoA ردوکتاز همچنین اثر مستقیم ضدآتروواسکلروزی دارند.
- ۴- مهارکننده HMG - CoA ردوکتاز دارای اثر ضدالتهاب بوده و از تخریب استخوان (Bone Loss) هم جلوگیری می‌کنند.

#### اهمیت

آتروواسکلروز مهم‌ترین علت مرگ در مردان و زنان کشورهای غربی است. آتروواسکلروز با ایجاد حملات قلبی، آنژین، بیماری عروقی محیطی و سکته ایسکمیک مغزی موجب مرگ می‌شود. ایجاد آتروواسکلروز به ویژه به علت افزایش LDL است. همچنین کاهش HDL نیز در ایجاد آتروواسکلروز نقش دارد.

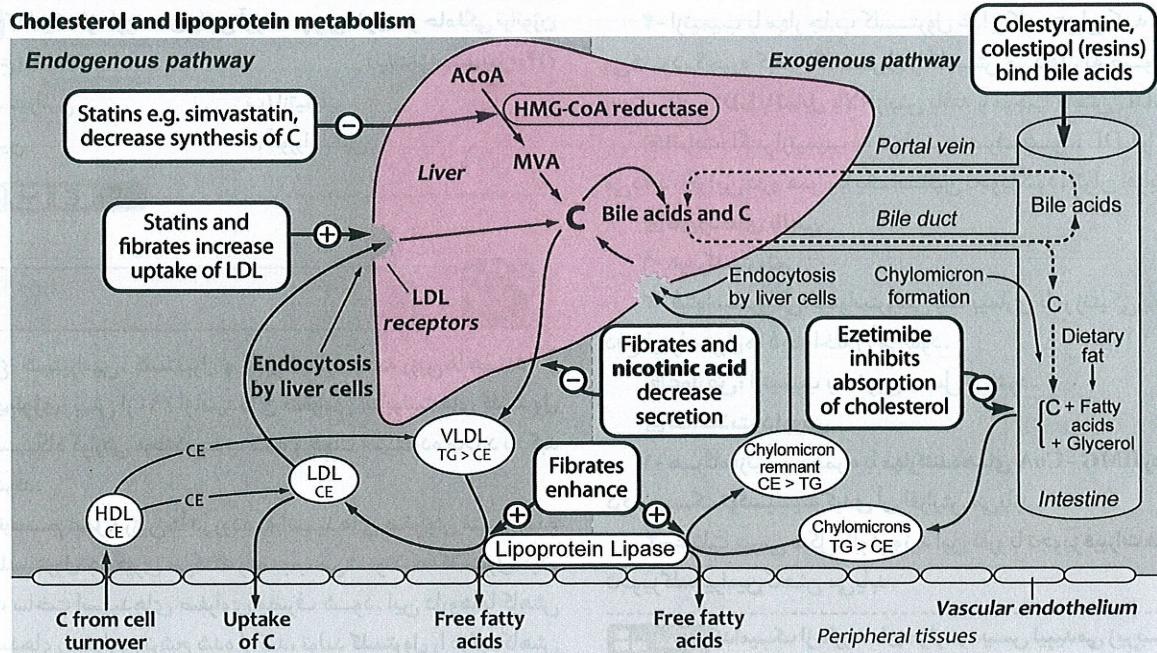


#### روش‌های درمانی

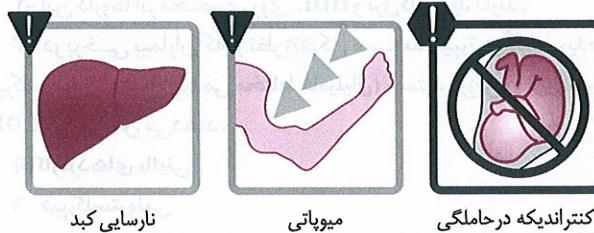
■ **رژیم غذایی:** کلسترول و چربی‌های اشباع شده در رژیم غذایی میزان لیپوپرتوئین‌های پلاسما را افزایش می‌دهند. ارزیابی رژیم غذایی جهت کاهش دریافت لیپیدها، اولین اقدام برای کاهش لیپوپرتوئین‌ها است. الکل می‌تواند تری‌گلیسرید و VLDL را بالا ببرد، لذا مبتلایان به هیپرتری‌گلیسریدمی باید از مصرف الکل خودداری کنند (شکل ۱-۱۶).

#### داروهای

● **کاهش LDL:** مفیدترین داروها جهت کاهش LDL، مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، رزین‌ها، ازتیمیب، مهارکننده‌های PCSK9 و نیاسین هستند.



شکل ۱۶-۱. مکانیسم داروهای مصرفی در درمان هیپرکلسترولمی



شکل ۱۶-۲. عوارض جانبی مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز

■ **صرف در حاملگی:** مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، تراوژن بوده و لذا نباید در حاملگی مصرف شوند (۱۰۰٪ امتحانی).

■ **مثال تجویز کدامیک از استاتین‌ها می‌تواند بر میزان افزایش HDL مؤثرتر باشد؟** (پرانتزی شهریور ۹۴ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- الف) لوواستاتین  
ب) پرواستاتین  
ج) آنرواستاتین  
د) فلواستاتین

الف ب ج د

■ **مثال** یک خانم ۶۰ ساله که تحت درمان افزایش LDL سرم است؛ دچار درد عضلانی گردید که اخیراً شدیدتر شده است. با احتمال زیاد دارویی که استفاده می‌کند، کدام مکانیسم اثر را دارد؟ (پرانتزی اسفند ۹۷ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

- الف) کاهش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز  
ب) اتصال به اسیدهای صفرایی  
ج) کاهش فعالیت اسیدهای صفرایی  
د) مهار آنزیم HMG-CoA ردوکتاز

الف ب ج د

#### کاربردهای بالینی

۱- مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز، LDL را به شدت کاهش می‌دهند، به ویژه اگر در همراهی با سایر داروهای کاهنده کلسترول به کار برده شود.

۲- این داروها به علت اثربخشی زیاد و تحمل مناسب بیماران به صورت شایعی مصرف می‌شوند.

۳- داروهای مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز دارای اثر مفید زیر هستند:

- (الف) کاهش حوادث عروق کرونر قلب  
(ب) کاهش مرگ و میرنشی از بیماری‌های ایسکمیک قلب  
(ج) کاهش ریسک سکته مغزی ایسکمیک  
۴- رزوفاستاتین، سیموساستاتین، پیتاواستاتین و آتورواستاتین نسبت به داروهای دیگر این گروه مؤثرتر بوده و تری‌گلیسرید را بیشتر پائین می‌آورند و HDL را در بیمارانی که سطح تری‌گلیسرید آنها بیشتر از ۲۵۰ mg/dl بوده و HDL آنها پائین است، افزایش می‌دهند.  
۵- فلواستاتین نسبت به دیگر داروهای این گروه اثر کمتری دارد.

#### عوارض جانبی

۱- افزایش خفیف آمینوتانسفسرازها شایع بوده ولی در اغلب موارد با آسیب کبدی همراه نیست.

۲- افزایش کراتین‌کیناز (ترشح شده از عضلات اسکلتی) در ۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد.

۳- درد شدید عضلانی و حتی رابیدومیولیز به ندرت رخ می‌دهد.

■ **تداخلات دارویی:** مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز توسط سیتوكروم P450 متابولیزه می‌شود. داروها و غذاهایی (مانند گریپ فورت) که فعالیت سیتوكروم P450 را مهار می‌کنند، ریسک هپاتوتوكسیسیته و میوپاتی ناشی از این داروها را افزایش می‌دهند.

۲- ازتیمیب با مهار جذب کلسترول غذا و کلسترولی که در صفر ادفع می‌شود، ذخیره کبدی کلسترول را کاهش می‌دهد. به صورت جبرانی، رسپتورهای LDL با تمایل بالا افزایش یافته و موجب کاهش LDL می‌شود.

■ اثرات: اگر ازتیمیب به تنهایی مصرف شود، LDL را ۲۰٪ کاهش می‌دهد. اگر این دارو همراه با یک استانین تجویز شود، اثر آن افزایش می‌یابد.

## کاربردهای بالینی

## ۱- هیپرکلسترولمی

۲- فیتواسترولمی: فیتواسترولمی یک بیماری نادر ژنتیکی بوده که در آن دفع فیتواسترول ها دچار اختلال می‌شود.

■ عوارض: ازتیمیب به خوبی تحمل می‌شود.

## تداخلات دارویی

۱- هرگاه ازتیمیب همراه با مهارکننده‌های HMG-CoA دوکتاز تجویز گردد، ریسک توکسیسیته کبدی آن افزایش می‌یابد.

۲- غلظت سرمی شکل گلوكورونید این دارو با تجویز فیرات‌ها افزایش و با تجویز کلستیرامین کاهش می‌یابد.

■ مثال کدامیک از داروهای مؤثر در دیس لیپیدمی زیر با مهار جذب کلسترول غذا در دستگاه گوارش، موجب کاهش LDL سرم می‌شود؟ (پرانتزی شهربور ۹۸ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- الف) ازتیمیب  
ب) آتورواستاتین  
ج) ژمیپروزیل  
د) نیکوتینیک اسید

## الف ب ج د

## ■ مثال کدامیک از داروهای پائین آورنده چربی خون در حاملگی تراویزون

بوده و ممنوع است؟

- الف) کلستیرامین  
ب) ازتیمیب  
ج) نیاسین  
د) آتورواستاتین

## الف ب ج د

## رزین‌ها

■ انواع: کلستیرامین، کلستیپول و کلسلام جزء دسته رزین‌ها هستند.

■ فیزیولوژی: بیش از ۹۰٪ از اسیدهای صفرایی متابولیت‌های کلسترول بوده و در دستگاه گوارش مجدد جذب شده و جهت استفاده مجدد به کبد منتقل می‌شوند.

■ مکانیسم عمل: رزین‌ها در روده به اسیدهای صفرایی متصل شده و از جذب کلسترول جلوگیری می‌کنند و سبب می‌شوند که کلسترول کبد، بیشتر جهت ساخت اسیدهای صفرایی مصرف شود. این داروها با کاهش باز جذب اسیدهای صفرایی ترکش شده از کبد، تولید کلسترول را در کبد کاهش می‌دهند.

## ■ اثرات

۱- رزین‌ها موجب کاهش متوسط در LDL می‌شوند.

۲- این داروها اثر مختصری روی HDL و تری‌گلیسرید دارند.

۳- در برخی بیماران که از نظر ژنتیکی مستعد هیپرتری‌گلیسریدمی و هیپرکلسترولمی (هیپرلیپیدمی مختلط فامیلیال) هستند، رزین‌ها تری‌گلیسرید و VLDL را افزایش می‌دهند.

## ■ کاربردهای بالینی

## ۱- هیپرکلسترولمی

۲- خارش ناشی از کلستاز: این داروها جهت کاهش خارش در بیماران با کلستاز و تجمع اسیدهای صفرایی استفاده می‌شوند.

## ■ عوارض

۱- بیوست و نفخ

۲- طعم نامطلوب شن در دهان

۳- اختلال در جذب بعضی از داروها

■ تداخلات دارویی: رزین‌ها جذب ویتامین K، فولات، دیورتیک‌های تیازیدی، وارفارین، پراواستاتین و فلواستاتین را مختل می‌کنند.

## ■ مثال نفخ بیوست، طعم ناخوشایند شن در دهان از عوارض اصلی کدام داروی زیر است؟ (پرانتزی اسفند ۹۵ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- الف) کلستیرامین  
ب) فنوفیرات  
ج) آتورواستاتین  
د) ازتیمیب

## الف ب ج د

## ازتیمیب (Ezetimibe)

## ■ مکانیسم عمل

۱- ازتیمیب یک پیش‌دارو بوده که در کبد بعد از گلوكورونید اسیدین، به شکل فعال تبدیل می‌شود. این دارو جذب کلسترول و فیتواسترول‌ها (استرول‌های گیاهی) را در دستگاه گوارش مهار می‌کند.

۱- عارضه شایع نیاسین، فلاشینگ است. با تجویز آسپرین یا NSAID قبل از خوردن نیاسین می‌توان شدت فلاشینگ را کاهش داد. پس از چند روز مصرف نیاسین، بیمار نسبت به فلاشینگ تحمل پیدا می‌کند.

## ۲- خارش

۳- تهوع و ناراحتی شکمی وابسته به دوز

۴- افزایش متوسط آنزیم‌های کبدی (و حتی هپاتوتوكسیسیته)

## جدول ۱۶-۱. درمان هیپرلیپوپرتوئینمی های اولیه

بیماری / علت	تظاهرات / علت	داروی منفرد	ترتیب دارویی
شیلومیکرونی اولیه	افراش شیلومیکرون ها و apoC-II یا LPL	رژیم غذایی (+ اسیدهای چرب امگا-۳، نیاسین و فیبرات)	نیاسین به علاوه فیبرات
هیپرتری گلیسریدمی فامیلیال شدید	افراش VLDL و شیلومیکرون ها کاهش کلیرانس VLDL، شیلومیکرون ها	اسیدهای چرب امگا-۳، نیاسین یا فیبرات	نیاسین به علاوه فیبرات
متوسط	افراش VLDL، شیلومیکرون ها ممکن است افراش یافته باشند.	اسیدهای چرب امگا-۳، نیاسین یا فیبرات	نیاسین به علاوه فیبرات
هیپرلیپوپرتوئینمی مرکب فامیلیال	افراش تولید apo B و VLDL افزایش LDL	اسیدهای چرب امگا-۳، نیاسین، فیبرات، استاتین	۲ دارو از ۳ دارو
هیپرکلسترولمی فامیلیال، نقص در ریپترهای هتزوژیگوت	افراش LDL باقیماندهای VLDL افزایش LDL	نیاسین، استاتین و ازتیمیب	۲ دارو از ۳ دارو
هموزیگوت	افراش LDL و VLDL باقیماندهای شیلومیکرون، کمبود apo E	اسیدهای چرب امگا-۳، نیاسین، استاتین	استاتین به علاوه نیاسین یا فیبرات
دیسپالالیپوپرتوئینمی فامیلیال افزایش باقیماندهای VLDL و اسیدهای چرب امگا-۳، فیبرات، استاتین یا نیاسین باقیماندهای شیلومیکرون، کمبود apo E	فیبرات به علاوه نیاسین یا استاتین	استاتین، رزین، نیاسین، ازتیمیب	۲ دارو از ۳ دارو
هیپرکلسترولمی فامیلیال، هموزیگوت	افراش LDL، نقص در ریپترهای هموزیگوت	نیاسین، آئورو استاتین، ازتیمیب، میپورسین یا لومیتایپید، نیاسین به علاوه استاتین به علاوه مهارکننده های PCSK9 (پیروکوماب، اولوکوماب)	ازتیمیب

با این حال اغلب سطح LDL را در بیماران مبتلا به هیپرلیپوپرتوئینمی مرکب فامیلیال که افزایش مختلط VLDL و LDL دارد، افزایش می دهد.

**نکته** ژمفیبروزیل و فنوفیبرات، VLDL را از طریق محیطی کاهش می دهد. ژمفیبروزیل موجب تحریک لیپوپرتوئین لیپاز می شود.

#### کاربردهای باری

● **درمان هیپرتری گلیسریدمی:** ژمفیبروزیل و سایر فیبرات ها جهت درمان هیپرتری گلیسریدمی به کار می روند.

● **درمان ترکیبی:** از آنجایی که مشتقات اسید فیبریک تنها کاهش متوسطی در LDL ایجاد می کنند و حتی در برخی از بیماران LDL را افزایش می دهد، اغلب در ترکیب با سایر داروهای کاهنده کلسترول جهت درمان مبتلایان به افزایش توأم LDL و VLDL به کار برده می شود.

#### عوارض

● **تهوع:** شایع ترین عارضه مشتقات اسید فیبریک، تهوع است.

● **سنگ صفرایی:** یک عارضه مهم مشتقات اسید فیبریک، افزایش ریسک سنگ های صفرایی کلسترولی است. این داروها با افزایش دفع صفرایی کلسترول، ریسک این سنگ ها را بالا می برند. در بیماران با سایه سنگ کیسه صفراء، مشتقات اسید فیبریک باید با احتیاط تجویز شوند.

● **راش پوستی:** ایجاد راش پوستی در مصرف کنندگان ژمفیبروزیل شایع است.

● **عوارض هماتولوژیک:** در تعداد کمی از بیماران، مشتقات اسید فیبریک موجب کاهش تعداد گلوبول های سفید یا هماتوکریت و تشید اثر ضد انعقادی می شوند.

● **میوپاتی:** اگر مشتقات اسید فیبریک با مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز مصرف شوند، ریسک میوپاتی شدیداً بالا می رود.

۵- اختلال شدید عملکرد کبدی در صورت مصرف فرآورده های Extended-release

۶- اختلال در تحمل کربوهیدرات ها به طور متوسط

۷- هیپرآوریسمی در ۲۰٪ بیماران

■ **مثال** در بیمار با سایه نقرس، مصرف کدامیک از داروهای زیر موجب تشدید

بیماری وی می گردد؟ (پرانترنی اسفند ۹۴ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

(الف) ازتیمیب

(ج) کلستیپول

(د) ژمفیبروزیل

الف ب ج د

#### مشتقات اسید فیبریک

■ **انواع:** داروهای این گروه شامل ژمفیبروزیل و فنوفیبرات هستند.

#### مکانیسم عمل و اثرات

۱- مشتقات اسید فیبریک با تداخل در  $\alpha$ -PPAR تولید لیپوپرتوئین لیپاز را در بافت های چربی افزایش می دهند. این تداخل موجب افزایش کلیرانس لیپوپرتوئین های حاوی تری گلیسرید می شود.

۲- مشتقات اسید فیبریک در کبد، اکسیداسیون اسیدهای چرب را تحریک کرده و تری گلیسرید در دسترس را محدود کرده و تولید VLDL را کاهش می دهند.

۳- مشتقات اسید فیبریک با کاهش بیان apoC-III، کلیرانس VLDL را بالا می برند.

۴- مشتقات اسید فیبریک، بیان apoA-I و apoA-II را بالا برده و لذا HDL را افزایش می دهند.

۵- در بیشتر بیماران، فیبرات ها بر روی LDL تأثیری نداشته یا اثر انکنکی دارند.

PLUS

Next Level

## یادم باشد که

## GUIDELINE &amp; BOOK REVIEW

- ۱- افزایش LDL و کاهش HDL، ریسک آترواسکلرولوز را بالا می برد.
- ۲- مصرف درازمدت الکل، تری گلیسرید و VLDL را افزایش می دهد. همچنین الکل موجب افزایش HDL می شود.
- ۳- مکانیسم اصلی مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز (استاتین ها)، افزایش تعداد رسپتورهای LDL با میل ترکیبی زیاد است. این داروها، LDL را به شدت کاهش می دهند.
- ۴- اثرات مفید استاتین ها، عبارتند از:
  - (الف) کاهش حوادث ناشی از عروق کرونر قلب
  - (ب) کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری های ایسکمیک قلب
  - (ج) کاهش ریسک سکته مغزی ایسکمیک
- ۵- عوارض جانبی اصلی استاتین ها، عبارتند از:
  - (الف) افزایش خفیف آمینوترانسفرازهای کبد
  - (ب) افزایش کراتین کیناز
  - (ج) درد شدید عضلانی و حتی رابدو میولیز
- ۶- مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز (استاتین ها)، تراویژن بوده و مصرف آنها در حاملگی ممنوع است.
- ۷- از تیمیب جذب کلسترون و فیتواسترون ها (استرون های گیاهی) را در دستگاه گوارش مهار می کند.
- ۸- نیاسین، سطح HDL سرم را بالا می برد.
- ۹- عوارض مهم نیاسین، عبارتند از:
  - (الف) فلاشینگ (عارضه شایع)
  - (ب) هیپرآوریسمی
- ۱۰- مکانیسم عمل اصلی مشتقات اسید فیبریک (ژمفیبروزیل و فنوفیرات) افزایش تولید لیپوپروتئین لپیاز است. این داروها تولید VLDL را کاهش می دهند. مهم ترین کاربرد این داروها، درمان هیپرتری گلیسریدی است.
- ۱۱- عوارض مشتقات اسید فیبریک، عبارتند از:
  - (الف) تهوع (شایع ترین عارضه)
  - (ب) افزایش ریسک سنگ های صفرایی کلسترولی
- ۱۲- داروهایی که فقط برای هیپرکلسترونی فامیلیال هموزیگوت به کار برد می شوند، عبارتند از:
  - (الف) لومیتاپید
  - (ب) میپومرسن
  - (ج) مهارکننده های PCSK9 (اولوکوماب و الیروکوماب)

مثال کدامیک از موارد زیر از عوارض ژمفیبروزیل است؟

(پرانترنی - شهریور ۹۹)

- (ب) تشکیل سنگ های صفرایی  
(د) آریتمی قلبی

- (الف) نفخ و بیبوست  
(ج) هیپرآوریسمی

(الف) ب (ج) د

## درمان های ترکیبی

۱- از آنجایی که رزین ها با جذب برخی از مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز (پراواستاتین، آتورواستاتین و فلورواستاتین) تداخل می کنند، باید

حداقل ۱ تا ۴ ساعت بعد از مصرف رزین ها، این داروها را تجویز نمود.

۲- ترکیب مهارکننده های HMG-CoA ردوکتاز با فیبرات ها یا نیاسین، ریسک میوپاتی را افزایش می دهد.

## داروهایی که فقط برای هیپرکلسترومی فامیلیال هموزیگوت مصرف می شوند

## لومیتاپید (Lomitapide)

● **مکانیسم عمل:** این دارو مهارکننده MTP است. MTP، پروتئین میکروزومال انتقال دهنده تری گلیسرید است، MTP، نقش مهمی در وارد کردن تری گلیسرید به VLDL در کبد و به شیلومیکرون در روده دارد. مهار MTP موجب کاهش ترشح VLDL از کبد و در نتیجه کاهش LDL پلاسما می شود.

● **عوارض جانبی:** این دارو موجب تجمع تری گلیسرید در کبد و بالا رفتن ترانس آمیناها می شود.

## میپومرسن (Mipomersen)

● **مکانیسم عمل:** یک اولیگونوکلئوتید آنتی سنس بوده که apoB-100 را (به ویژه در کبد) هدف قرار می دهد.

## عوارض جانبی

- ۱- واکنش خفیف تا متوسط محل تزریق
- ۲- علائم شبیه آنفلوانزا

## مهارکننده های PCSK9

● **مکانیسم عمل:** این داروها، آنتی بادی های انسانی علیه PCSK9 هستند. عملکرد PCSK9، انتقال رسپتورهای LDL به لیزوژوم است.

● **انواع:** دو داروی این گروه عبارتند از:

- ۱- اولوکوماب (Evolocumab)
- ۲- الیروکوماب (Alirocumab)

● **اثرات:** کاهش LDL تا ۷۰٪

## عوارض جانبی

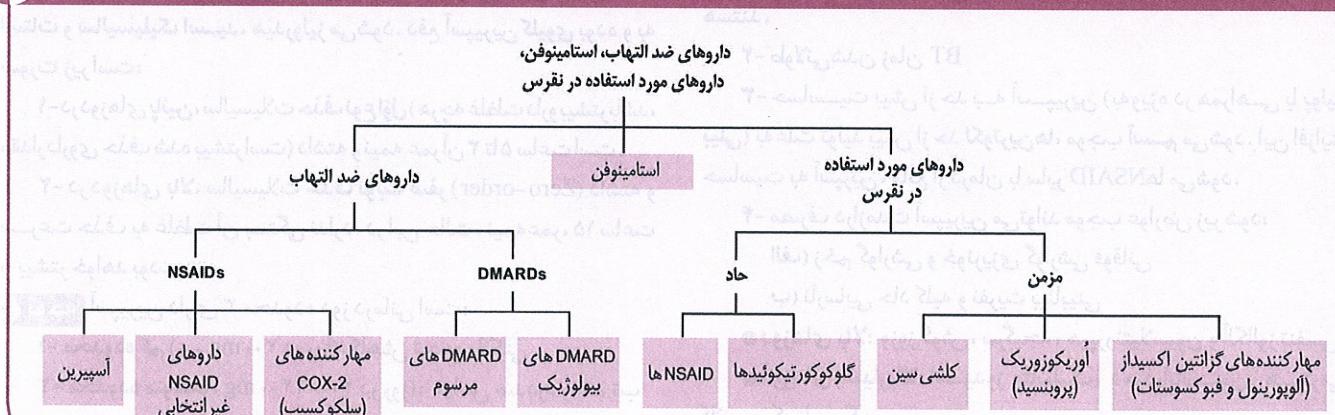
- ۱- واکنش در محل تزریق
- ۲- علائم تنفسی فوقانی و شبیه آنفلوانزا

● **توجه:** این داروها بسیار گران قیمت بوده و به علت نقش PCSK9 در فیزیولوژی سلولی، باید با اختیاط استفاده شوند.

## آنالیز آماری سوالات فصل ۱۷

- درصد سوالات فصل ۱۷ در ۲۰ سال اخیر: ۴/۳۱٪
- مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):
  - ۱- عوارض مهارکننده‌های انتخابی COX-2، ۲- عوارض آسپیرین، ۳- اثرات استامینوفن، ۴- مهارکننده‌های گرانتین اکسیداز، ۵- درمان حمله حاد نقرس، ۶- داروهای اوریکوزوریک

## Preview



### مکانیسم عمل

- آنژیم سیکلواکسیژنаз: سیکلواکسیژناز آنژیمی است که اسید آراشیدونیک را به پیش‌سازه‌ای اندوپروکساید پروستاگلندین‌ها تبدیل می‌کند. آنژیم سیکلواکسیژناز دارای دو نوع ایزوفرم است:
  - ۱- آنژیم COX-1: در سلول‌های غیرالتهابی بیان می‌شود.
  - ۲- آنژیم COX-2: در لنفوцит‌ها، PMN‌ها و سلول‌های التهابی فعال شده، بیان می‌شود.

- تفاوت NSAID‌های غیرانتخابی و مهارکننده‌های COX-2: آسپیرین و NSAID‌های غیرانتخابی هردو ایزوفرم COX را مهار می‌کنند و تولید پروستاگلندین و ترومبوکسان را در کل بدن کاهش می‌دهند. در نتیجه هم پروستاگلندین‌های لازم جهت عملکرد طبیعی سلول‌ها (به خصوص در دستگاه گوارش) و هم پروستاگلندین‌های مؤثر در التهاب را کاهش می‌دهند ولیکن مهارکننده‌های انتخابی COX-2 اثر کمتری بر پروستاگلندین‌های لازم جهت عملکرد طبیعی سلول‌ها دارند.

- تفاوت آسپیرین با سایر NSAID‌ها: تفاوت اصلی مکانیسم عمل آسپیرین با NSAID، این است که آسپیرین سیکلواکسیژناز را به طور غیرقابل

### آسپیرین و NSAID‌های غیرانتخابی

#### طبقه‌بندی

- آسپیرین و NSAID‌ها: آسپیرین (اسید استیل سالیسیلیک)، سالیسیلات‌ها و داروهای NSAID به طور شایع در درمان دود، التهاب و قب به کار می‌روند.

۱- ایپوپوفن و ناپروکسین اثر متوسطی دارند.

۲- ایندومتاسین اثر ضدالالتهابی قوی تری دارد.

۳- کتوروولاک دارای اثر آنالژیک قوی تری است.

یادآوری

- ایندومتاسین اثر ضدالالتهاب بیشتر و کتوروولاک اثر ضددرد بیشتری دارد.
- داروهای مهارکننده COX-2: سلکوکسیب اوکلین مهارکننده بوده

سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) و عوارض گوارشی کمتری دارد. متأسفانه،

مهارکننده‌های بسیار انتخابی COX-2، حادث ترومبوتیک قلبی-عروقی را

نسبت به داروهای غیرانتخابی افزایش می‌دهند.

- ج) احتمال وقوع کانسر کولون را کاهش می‌دهد.  
د) مولکول هدف را به صورت برگشت‌ناپذیر مهار می‌کند.

الف ب ج د

**مثال** کامیک از داروهای NSAID زیردارای طولانی ترین نیمه عمر بوده و تجویز روزی یک بار آن کافی می‌باشد؟  
(پرانتزی اسفند ۹۳ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- الف) پیروکسیکام  
ب) دیکلوفناک  
ج) ایندومتاسین  
د) سلکوکسیب

الف ب ج د



## عارض

### آسپیرین

#### دوزهای ضدالتهابی

۱- شایع‌ترین عارضه جانبی آسپیرین در دوز ضدالتهابی، اختلالات گوارشی هستند.

۲- طولانی شدن زمان BT

۳- حساسیت بیش از حد به آسپیرین (به ویژه در همراهی با پولیپ بینی) به علت تولید بیش از حد لکوتورین‌ها، موجب آسم می‌شود. این افزایش حساسیت به آسپیرین، مانع از درمان با سایر NSAID‌ها می‌شود.

۴- مصرف درازمدت آسپیرین می‌تواند موجب عوارض زیر شود:

- الف) خم گوارشی و خونریزی گوارشی فوکانی  
ب) نارسایی حاد کلیه و نفریت بینایینی

**دوزهای بالا:** وزوز گوش، سرگیجه، هیپرولیپیدمیون و آکالوز تنفسی

**دوزهای بسیار بالا:** اسیدوز متابولیک، دهیدراتاسیون، هیپرترمی، کلپس، کوما و مرگ

**سندرم ری (Reye):** در کودکانی که در هنگام عفونت‌های ویروسی، آسپیرین مصرف می‌کنند، ریسک ایجاد سندرم ری (دزنسانس سریع کبد و آنسفالوپاتی) وجود دارد.

**نکته** آسپیرین نباید در نقرس استفاده شود زیرا ترشح کلیوی اسیداوریک را کاهش می‌دهد.

**نکته** مسمومیت با سالیسیلات‌ها موجب هیپرترمی می‌شود و نه هیپوکرمی.

**توجه** برای مسمومیت با آسپیرین، آنتی‌دوتی وجود ندارد.

### NSAID‌های غیرانتخابی

**عارض گوارشی:** این داروها مانند آسپیرین می‌توانند اختلالات قابل توجه گوارشی ایجاد کنند ولی بروز این اختلالات کمتر از آسپیرین است.

**آسیب کلیوی:** این داروها ممکن است موجب آسیب کلیوی شوند، (به ویژه در افراد مبتلا به آسیب کلیوی) شوند. دفع این داروها از طریق کلیه صورت می‌گیرد. بنابراین آسیب‌های کلیوی می‌تواند موجب افزایش غلظت سرمی آنها شود.

**نکته‌ای بسیار مهم** تجویز کتورولاک وربیدی به علت عوارض گوارشی و آسیب‌های کلیوی باید به ۷۲ ساعت محدود شود.

**عارض هماتولوژیک:** مصرف ایندومتاسین گاهی موجب واکنش‌های هماتولوژیک خطرناکی می‌شود.

برگشت مهار می‌کند در حالی که مهار داروهای جدیدتر، برگشت‌پذیر است.  
بنابراین اثر ضدپلاکتی آسپیرین، طولانی تر است.

### اثرات

۱- مشتقات اسید آراشیدونیک، مدیاتورهای مهم التهاب هستند.  
مهارکننده‌های سیکلواکسیژنار، التهاب را کاهش می‌دهند ولی هیچ اثری بر آسیب بافتی زمینه‌ای و واکنش‌های اینمولوژیک ندارند.

۲- مهارکننده‌های سیکلواکسیژنار تولید پروستاگلندین‌های محرک تب را در CNS سرکوب می‌کنند؛ به همین دلیل ضدتب هستند.

۳- مکانیسم ضددرد این داروها نامشخص بوده، اگرچه فعل شدن حس‌گرهای محیطی در به علت کاهش پروستاگلندین‌ها در بافت صدمه دیده کاهش می‌یابد.

۴- مهار سیکلواکسیژنار با تداخل در عملکرد هموستاتیک پروستاگلندین‌ها ممکن است موجب عوارض زیر شوند:

الف) کاهش محافظت از دستگاه گوارش

ب) کاهش عملکرد خود تنظیمی کلیه

### فارماکوکنیتیک و کاربرد بالینی

**آسپیرین:** آسپیرین به آسانی جذب شده و در خون و بافت‌ها به استات و سالیسیلیک اسید، هیدروکلریز می‌شود. دفع آسپیرین کلیوی بوده و به صورت زیر است:

۱- در دوزهای پائین، سالیسیلات حذف نوع اول (هرچه غلظت دارو بیشتر باشد، مقدار داروی حذف شده بیشتر است) داشته و نیمه عمر آن ۳ تا ۵ ساعت است.

۲- در دوزهای بالا، سالیسیلات حذف نوبت صفر (Zero-order) داشته و سرعت حذف به غلظت آن بستگی ندارد. در این حالت، نیمه عمر، ۱۵ ساعت یا بیشتر خواهد بود.

### توجه آسپیرین دارای ۳ محدوده دوز درمانی است:

۱- محدوده کم (زیر ۳۰۰ mg در روز): کاهش تجمع پلاکتی

۲- محدوده متوسط (۳۰۰-۲۴۰۰ mg در روز): خواص ضددرد و ضدتب

۳- محدوده بالا (۲۴۰۰-۴۰۰۰ mg در روز): اثرات ضدالتهابی

**داروهای NSAID:** داروهای NSAID جذب گوارشی خوبی دارند.

۱- نیمه عمر ایوبروفن در حدود ۲ ساعت بوده و نسبتاً این است.

۲- امکان استفاده با دفعات کمتر ناپروکسین و پیروکسیکام به علت نیمه عمر طولانی وجود دارد.

۳- NSAID‌ها برای درمان دردهای خفیف تا متوسط و به ویژه در التهاب اسکلتی - عضلانی در آرتیت و نقرس به کار می‌روند.

۴- داروهای NSAID در درمان دیسمنوره، سرد رد و بازماندن مجرای شریانی (PDA) به کار می‌روند.

۵- NSAID‌های غیرانتخابی ایجاد پولیپ در بیماران مبتلا به پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال (FAP) را کاهش می‌دهند.

۶- مصرف طولانی مدت داروهای NSAID، خطر ایجاد کانسر کولون را کم می‌کنند.

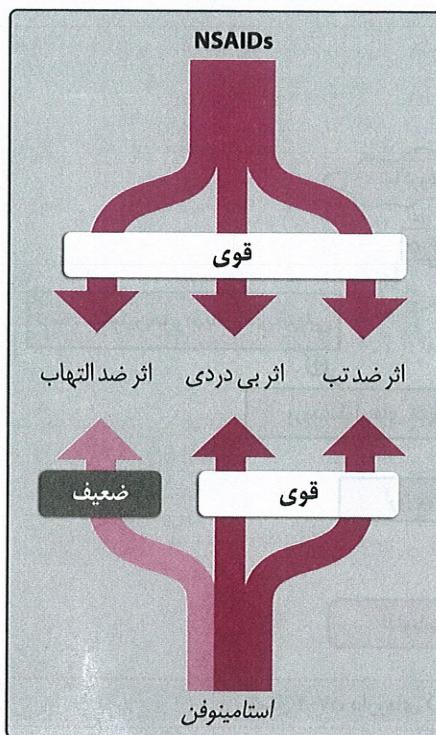
۷- کتوروکل، یک داروی ضددرد سیستمیک (نہ داروی ضدالتهاب) بوده و تنها داروی تزریقی از خانواده NSAID‌ها است.

**مثال** به چه علت آسپیرین از سایر داروهای NSAID، متمایز است؟

(پرانتزی شهریور ۹۳ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) به صورت انتخابی آنژیم COX-3 را مهار می‌کند.

ب) دوز متوسط آن از حملات نقرسی جلوگیری می‌کند.



شکل ۱۷-۱. مقایسه عملکرد داروهای NSAID با استامینوفن

**مثال** کدامیک از عملکردهای زیر مربوط به استامینوفن است؟

- (پرانتزی - شهریور ۱۴۰۰)  
 (الف) کاهش التهاب و تب  
 (ب) کاهش التهاب و درد  
 (ج) کاهش تب و درد  
 (د) کاهش عملکرد پلاکتی

**الف ب ج د**

**مثال** ان استیل سیستین (NAC) در مسمومیت با کدام داروی زیر به کار می رود؟

- (پرانتزی - شهریور ۱۴۰۰ - اسفند ۱۴۰۰)  
 (ب) مورفین  
 (الف) آسپیرین  
 (ج) آیوبروفن  
 (د) استامینوفن

**الف ب ج د**

**مثال** بیماری ۱۸ ساله به دلیل مسمومیت با استامینوفن فوت کرده است. به نظر شما محتمل ترین علت مرگ وی چه بوده است؟

- (پرانتزی شهریور ۹۴ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])  
 (الف) آریتمی قلبی  
 (ب) ادم ریوی غیرکاردیوژنیک  
 (ج) نارسایی کبد  
 (د) ایست تنفسی

**الف ب ج د**

### ■ مهارکننده‌های انتخابی-2 COX

● **عوارض گوارشی**: این داروهای شامل Rofecoxib، Celecoxib، Valdecoxib و Rofecoxib، ریسک ایجاد عوارض گوارشی مانند زخم معده و خونریزی گوارشی را کم می‌کنند.

● **آسیب کلیوی**: ریسک آسیب کلیوی در مهارکننده‌های انتخابی COX-2 مشابه مهارکننده‌های غیرانتخابی COX است.

● **افزایش خطر MI و سکته مغزی**: مهارکننده‌های بسیار انتخابی Valdecoxib و Rofecoxib COX-2 مانند COX-2 همراه هستند (۱۰۰٪ امتحانی). مهارکننده‌های انتخابی COX-2، ریسک ترومبوز شریانی را بالا می‌برند که به علت اثر مهاری بیشتر بر روی پروستاسیکلین اندوتیال (PGI2) است تا بر روی ترومبوکسان A2 (TXA2) است.

**مثال** بروز سندروم رای از عوارض کدام داروی زیر است؟  
 (پرانتزی - اسفند ۷۸)

- (الف) استامینوفن  
 (ب) ناپروکسین  
 (ج) آسپیرین  
 (د) فنیل بوتاژول

**الف ب ج د**

**مثال** کدام داروی ضدالتهاب، در بیمار مرد ۵۹ ساله مبتلا به آرتیت روماتوئید که مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب است، منع مصرف دارد؟  
 (پرانتزی - شهریور ۱۴۰۱)

- (الف) Piroxicam  
 (ب) Ketoprofen  
 (ج) Rofecoxib  
 (د) Diclofenac

**الف ب ج د**

### استامینوفن

■ مکانیسم اثر: مکانیسم اثر ضددرد استامینوفن نامعلوم است. این دارو، مهارکننده COX-1 و COX-2 در بافت‌های محیطی است. استامینوفن ممکن است یک آنزیم سوم (COX-3) را در CNS مهار کند.

■ اثرات: استامینوفن یک داروی ضددرد و ضدتب بوده ولی اثر ضدالتهابی و ضدپلاکتی ندارد (شکل ۱۷-۱).

■ فارماکوکنیتیک: استامینوفن جذب خوارکی خوبی داشته و متابولیسم آن کبدی است. نیمه عمر آن در افراد با عملکرد طبیعی کید، ۲ تا ۳ ساعت است. درگیری کلیوی در نیمه عمر استامینوفن تأثیری ندارد.

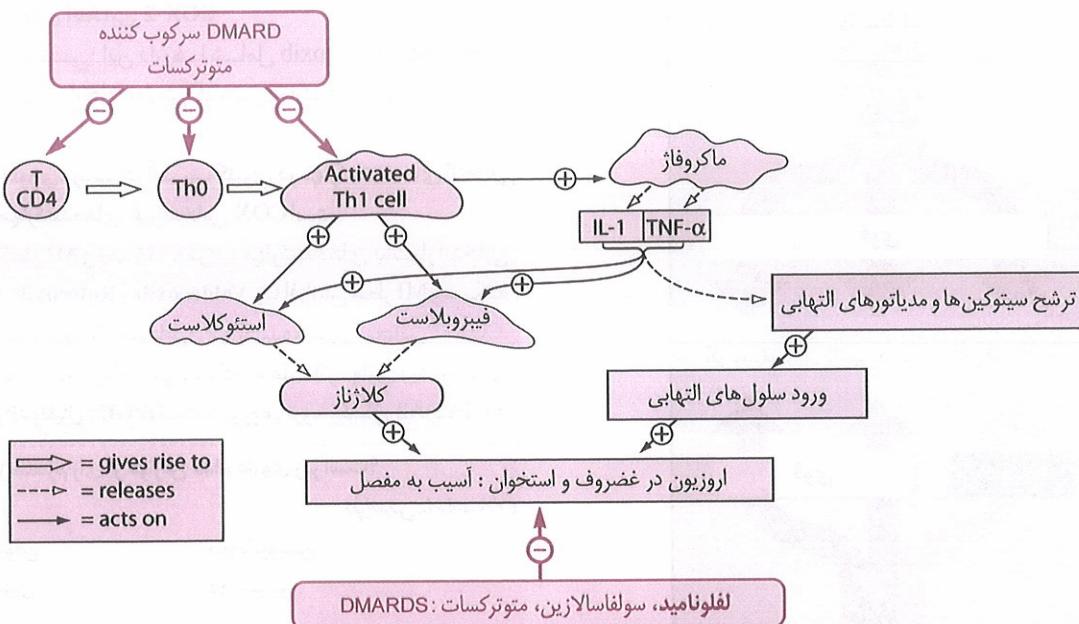
■ کاربرد بالینی: اندیکاسیون‌های مصرف استامینوفن همان موارد مصرف آسپیرین با دوز متوسط است. مهم ترین کاربردهای استامینوفن، عبارتند از:

۱- عفونت‌های ویروسی (به ویژه در کودکان)

۲- عدم تحمل به آسپیرین

■ **عوارض**: در مبتلایان به بیماری‌های کبدی و در استفاده از دوزهای بسیار بالا استامینوفن یک هپاتوتوكسین بسیار خطرناک است. مسمومیت با استامینوفن هنگامی رخ می‌دهد که واکنش‌های فاز II کنثوگاسیون (استات ۳ یا گلوكورونید) وجود نداشته باشند. در افرادی که به طور مستمر که ۳ یا

بیشتر Drink در روز الکل مصرف می‌کنند، در معرض خطر هپاتوتوكسیتیه ناشی از استامینوفن هستند. درمان مسمومیت با استامینوفن به کمک N- استیل سیستین است.



شکل ۲-۱۷-۲. داروهای DMARD با کاهش تعداد سلول‌های ایمنی عمل می‌کنند.

● **آناتاگونیست رسپتور اینترلوکین ۱- Anakinra:** یک آناتاگونیست نوتروکیپ انسانی رسپتور اینترلوکین ۱ است که در درمان آرتویت روماتوئید به کاربرده می‌شود.

■ **اثرات:** برای ایجاد اثرات این داروها چند ماه زمان لازم است. این عوامل ممکن است تخریب زمینه‌ای مفصل در آرتویت روماتوئید را کند یا متوقف کند.

■ **کاربردهای بالینی**

۱- در مبتلایان به آرتویت روماتوئید متوسط تا شدید از داروهای ضدالتهابی تعديل کننده بیماری (DMARDs) به ویژه دوز کم متوترکسات استفاده می‌کنند.

۲- در سایر بیماری‌های روماتیسمی هم می‌توان از این داروها استفاده نمود.

■ **فارماکوکینتیک**

۱- متوترکسات، هیدروکسی کلروکین، پنی‌سیلامین، سولفاسالازین، سیکلوسپورین و لفونامید به صورت خوراکی استفاده می‌شوند.

۲- ترکیبات طلا هم به صورت تزریقی (سدیم تیومالات طلا و اوروتیوگلور) و هم به صورت خوراکی (اورانوفین) موجود هستند ولیکن به ندرت استفاده می‌شوند.

۳- مهارکننده‌های  $\alpha$ -TNF به صورت تزریقی مصرف می‌شوند.

■ **عوارض:** تمام داروهای DMARD می‌توانند سل را فعال کرده و تکوپیستیه شدیدی ایجاد کنند؛ لذا مانیتورینگ دقیق ضروری است. عوارض این داروها در جدول ۱-۱۷ آورده شده‌اند.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر آناتاگونیست TNF است؟

(پ) هست کاتزونگ - ترور

ب) Sulfasalazine

د) Phenylbutazone

الف) Cyclosporine

ج) Etanercept

الف ب ج د

### داروهای ضدروماتوئید تعديل کننده بیماری (DMARDs)

■ **تعریف:** به این داروها، داروهای تعديل کننده بیماری یا DMARDs گفته می‌شود، به این دلیل که روند آسیب مفصلی را آهسته کرده یا حتی بهتر می‌کنند. این اثر در NSAID‌ها مشاهده نمی‌شود. علت اینکه این داروها را دارای اثر آهسته در نظر می‌گیرند، این است که ظاهرشدن اثرات مفید آنها ۶ هفته تا ۶ ماه طول می‌کشد.

■ **نکته:** کورتیکواستروئیدها را به عنوان داروهای ضدالتهابی با سرعت اثر متوسط در نظر می‌گیرند، زیرا ارتشان گندتاز از NSAID‌ها و سریع تر از DMARDs است. مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدها می‌تواند موجب عوارض زیادی شود به همین دلیل کورتیکواستروئیدها تنها برای کنترل موقت موارد شدید بیماری، به کار می‌روند.

■ **mekanissem عمل**

● **داروهای سیتوکوکسیک:** داروهای سیتوکوکسیک مانند متوترکسات با کاهش تعداد سلول‌های ایمنی عمل می‌کنند. بسیاری از این داروها جهت درمان کانسربه کار می‌روند (شکل ۱-۲-۲).

● **تداخل با فعالیت لنفوسیت‌های T:** سولفاسالازین، هیدروکسی کلروکین، سیکلوسپورین، لفونامید، مایکوفولات موقتی و آباتاسپت، با فعالیت لنفوسیت‌های T تداخل می‌کنند.

● **تداخل با فعالیت لنفوسیت‌های B:** بیتوکسیماب با فعالیت لنفوسیت‌های B تداخل می‌کند.

● **تداخل با عملکرد ماکروفازها:** ترکیبات طلا با عملکرد ماکروفازها تداخل می‌کنند.

● **مهار  $\alpha$ -TNF:** داروهایی که عملکرد  $\alpha$ -TNF را مهار می‌کنند مانند اتافرنسپت در درمان آرتویت روماتوئید، مؤثر هستند.



## جدول ۱۷-۱. مشخصات داروهای DMARDs

دارو	داده‌های کننده سلول‌های T (Abatacept)	داده‌های Anti-IL-6 (Tocilizumab)	داده‌های ضد TNF-α (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab)	داده‌های Biologics (بیلیوماب)	داده‌های سیکلوسپورین (Tzokinib)	داده‌های هیدروکسیکلروکین (Llois)	داده‌های ضد مالاریا (پیوند بافتی)	داده‌های ضد سرطان (تراتریکسات)	داده‌های پنی سیلامین (شلاتور)	داده‌های ریتکسیماب (غیرهوجکین)	داده‌های سولفاسالازین (بیماری های التهابی روده)	داده‌های توفاراسیتینیب (Janus Kinase)
عفونت، تشدید و شعله‌وری COPD، واکنش افزایش حساسیت	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
واکنش در محل تزریق، عفونت و نوتروپنی	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
عفونت راه‌های هوایی فوکانی، سردد، هیپرتانسیون و افزایش آنزیم‌های کبدی	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
بیماری‌های التهابی روده (IBD) عفونت، لنفوم، هپاتوکسیسیته، اثرات هماتولوژیک، واکنش‌های افزایش حساسیت، توکسیسیته و سایر بیماری‌های روماتولوژیک قلبی-عروقی	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
تهوع، اسهال و عفونت مجاری تنفسی	لوبوس	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
نفروتوكسیسیته، هیپرتانسیون، سمیت کبدی	پیوند بافتی	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
عوارض جانبی بسیار شامل اسهال، درماتیت، اختلالات هماتولوژیک راش، اختلالات گوارشی، میوپاتی، نوروپاتی، عوارض چشمی	ضد مالاریا	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
تراتریکسات، هپاتوکسیسیته، اختلالات گوارشی، واکنش پوستی	ضد سرطان	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
تهوع، خشم‌های مخاطی، عوارض خونی، هپاتوکسیسیته، تراوژنیستی	داروی شلاتور	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
عوارض جانبی بسیار شامل پروتئینوری، درماتیت، اختلالات گوارشی، اختلالات هماتولوژیک واکنش به تزریق، راش، عفونت، توکسیسیته قلبی	لغم غیرهوجکین	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
راش، اختلالات گوارشی، سرگیجه، سردد، لکپنی	بیماری‌های التهابی روده	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
عفونت، نوتروپنی، آندی و افزایش LDL و HDL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

## کاربردهای بالینی

● **درمان آرتربیت حاد نقرسی:** در آرتربیت حاد نقرسی معمولاً از داروهای NSAID یا گلوكورتیکوئیدها استفاده می‌شود. در صورت مصرف کلشی‌سین برای کنترل آرتربیت حاد نقرسی، دوزهایی لازم برای کنترل بیماری موجب اختلالات گوارشی شدید (به ویژه اسهال)، می‌شوند.

## کاربردهای کلشی‌سین

- ۱- در بیمارانی که سایقه حملات حاد نقرسی راجعه دارند از دوز پائین کلشی‌سین جهت پیشگیری استفاده می‌شود.
- ۲- کلشی‌سین در درمان تب مدیرانه‌ای فامیلیال (یک بیماری با علت نامعلوم که با تب، هپاتیت، پریتونیت، پلوریت، آرتربیت و برخی اوقات آمیلوبیوز تظاهر می‌یابد) به کاربرده می‌شود.

## عوارض

## داروهای NSAID

- ۱- داروهای NSAID می‌توانند موجب آسیب کلیوی شوند.
  - ۲- ایندومتاسین می‌تواند موجب سرکوب مغز استخوان شود.
- **گلوكورتیکوئیدها:** این داروهای می‌توانند موجب تغییرات رفتاری و اختلال در کنترل گلوكز شوند.

● **کلشی‌سین:** چون کلشی‌سین موجب آسیب شدید به کلیه و کبد می‌شود، دوز آن باید محدود و به دقت مانیتور شود. مسمومیت با کلشی‌سین اغلب کشنده است.

● **مثال کدامیک از داروهای NSAID زیر در حمله حاد نقرس بیشترین اثر پرانترنی-شهیریور، ۸۰٪**

- آسپیرین
- ایبوپرو芬
- فناستین
- ایندومتاسین

الف ب ج د

## داروهای مورد استفاده در نقرس

نقرس با افزایش اسید اوریک سرم مرتبط است. حمله حاد نقرسی با ایجاد التهاب در مفاصل به علت رسوب کریستال‌های اسید اوریک ایجاد می‌شود. روش‌هایی درمانی نقرس، عبارتند از:

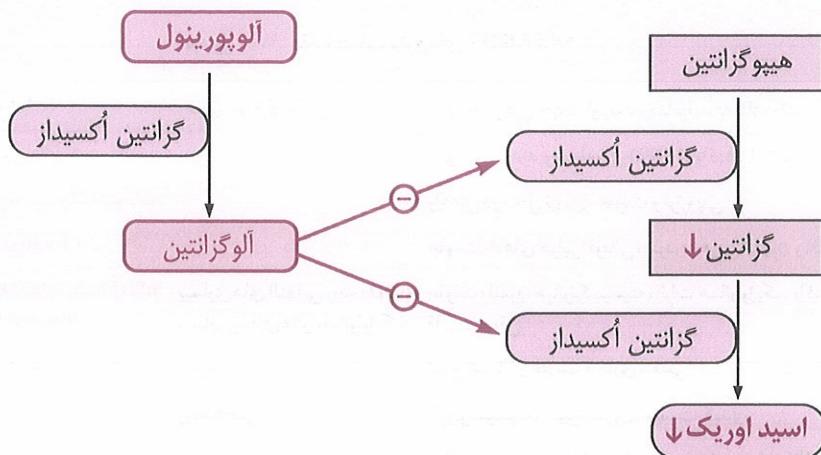
- **کاهش التهاب در طی حمله حاد:** کلشی‌سین، NSAID و کورتیکواستروئید افزایش دفع کلیوی اسید اوریک: داروهای اوریکوزا اوریک شامل پروبنسید و سولفیلین پیازرون.
- **کاهش تبدیل پورین به اسید اوریک:** داروهای مهارکننده گرانتین اکسیداز شامل آلوپورینول و فبوکساستات



## داروهای ضد التهابی

● **داروهای NSAID:** داروهای NSAID مانند ایندومتاسین جهت کاهش التهاب ناشی از نقرس مفید هستند. داروهای NSAID با دو مکانیسم زیر اثر می‌کنند:

- ۱- کاهش تولید پروستاگلندین‌ها
  - ۲- مهار فاگوسیتوز کریستال‌های اورات توسط ماکروفاسهای کلشی‌سین: کلشی‌سین یک مهارکننده انتخابی فعالیت میکروتوبول‌ها بوده که مهار جرث کلوسیت‌ها و فاگوسیتوز آنها را کاهش می‌دهد. کلشی‌سین همچنین ممکن است تولید لکوتین B4 و تشکیل رادیکال‌های آزاد را کاهش دهد.
- **فارماکولوژیک:** ایندومتاسین، برخی از گلوكورتیکوئیدها و کلشی‌سین به صورت خوراکی مصرف می‌شوند ولی فرآورده‌های تزریقی گلوكورتیکوئیدها و کلشی‌سین نیز موجود هستند.



شکل ۳-۱۷. آلوپورینول با مهار گزانتین اکسیداز تولید اسید اوریک را کاهش می‌دهد.

■ **مثال** کدام داروی ضد نقرس می‌تواند در مراحل اولیه درمان موجب

ایجاد حمله حاد نقرس شود؟

(پرانتزی شهریور ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه کرمانشاه و همدان])

- (الف) ایندوماتاسین  
 (ب) سولفین پیرازون  
 (ج) آلوپورینول  
 (د) کلشی سین

الف ب ج د

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر که در درمان نقرس کاربرد دارد، از طریق اثر

بر روی میکروتوبول های سلول های النهایی عمل می‌کند؟

(دستیاری - فروردین ۹۱)

- (الف) آلوپورینول  
 (ب) پروپنیسید  
 (ج) کلشی سین

الف ب ج د

### مهارکننده های گزانتین اکسیداز

■ **انواع:** آلوپورینول، فبوکسوتات

■ **mekanissem عمل:** با مهار گزانتین اکسیداز که هیپوگزانتین را به گزانتین و گزانتین را به اسید اوریک تبدیل می‌کند، می‌توان ساخت اسید اوریک را کاهش داد (شکل ۳-۱۷).

● **آلوپورینول:** آلوپورینول توسط گزانتین اکسیداز به اکسی پورینول (آلوغزانتین) تبدیل می‌شود. آلوگزانتین مهارکننده غیرقابل برگشت آنزیم گزانتین اکسیداز است.

● **فبوکسوتات:** مهارکننده غیرپورینی گزانتین اکسیداز است که انتخابی تراز آلوپورینول و آلوگزانتین بوده و سایر آنزیم های دخیل در متابولیسم پورین و پیریمیدین را مهار می‌کند. فبوکسوتات در کاهش اسید اوریک سرم مؤثرتر از آلوپورینول است.

● **اثرات:** مهار گزانتین اکسیداز، میزان گزانتین و هیپوگزانتین را افزایش داده و میزان اسید اوریک را کم می‌کند. بنابراین از آنجایی که گزانتین و هیپوگزانتین محلول تراز اسید اوریک می‌باشند، تشکیل کربیستال های اسید اوریک در مفاصل و بافت ها کاهش می‌یابد.

● **کاربردهای پالینی:** مهارکننده های گزانتین اکسیداز به صورت خوراکی در درمان نقرس مزمن به کار می‌روند. این داروها مانند داروهای اوریکوزوریک ۱ تا ۲ هفته پس از حمله حاد آرتیت نقرسی به همراه کلشی سین یا یک NSAID جهت پیشگیری از حمله حاد آغاز می‌شوند.

● **نکته ای بسیار مهم** در هنگامی شیمی درمانی سرطان، برای کاهش تشکیل اسید اوریک از سلول های مرده نئوپلاستیک، آلوپورینول تجویز می‌شود.

### داروهای اوریکوزوریک

■ **انواع:** سولفین پیرازون، پروپنیسید

■ **mekanissem عمل:** به طور طبیعی بیش از ۹۰٪ اسید اوریک فیلتره شده در کلیه در توبول های پروگریمال باز جذب می‌شود. داروهای اوریکوزوریک اسیدهای ضعیفی هستند که با اسید اوریک برای باز جذب رقابت می‌کنند. بر عکس، دوز پائین این داروها، بر سر ترشح به داخل توبول ها با اسید اوریک رقابت کرده و سبب افزایش غلظت اسید اوریک پلاسمای شود.

■ **کاربرد بالینی:** داروهای اوریکوزوریک به صورت خوراکی در درمان نقرس مزمن استفاده می‌شوند.

● **نکته** داروهای اوریکوزوریک در درمان آرتیت حاد نقرسی ارزشی ندارند (۱۰۰٪ امتحانی).

■ **عوارض:** داروهای اوریکوزوریک در ابتدا عملکرد خود موجب مستعد شدن فرد به آرتیت حاد نقرسی می‌شوند، لذا باید به طور همزمان کلشی سین یا ایندوماتاسین تجویز شود.

■ **قدا خلاات دارویی**

۱- داروهای اوریکوزوریک ترشح تعداد زیادی از اسیدهای ضعیف مثل پنی سیلین و متوترکسات را مهار می‌کنند.

۲- چون داروهای اوریکوزوریک، سولفونامیدی هستند ممکن است مانند سایر داروهای سولفونامیدی (مثل دیورتیک ها، آنتی بیوتیک ها و داروهای کاهش دهنده قند خون) حساسیت ایجاد می‌کنند.

- ۷- در کودکانی که در هنگام عفونت ویروسی، آسپرین مصرف می‌کنند، ریسک ایجاد سندروم ری (دزنسانس سریع کبد و آنسفالوپاتی) افزایش می‌یابد.
- ۸- سلکوکسیب یک مهارکننده انتخابی COX-2 است که عوارض گوارشی آن کمتر از NSAID‌های غیرانتخابی است ولی عوارض قلبی-عروقی زیادی دارد. لذا در بیمارانی که سابقه بیماری قلبی و به ویژه انجارکتوس میوکارد (MI) دارند، نباید از سلکوکسیب استفاده نمود (۱۰۰٪ امتحانی).
- ۹- مهارکننده‌های انتخابی COX-2، ریسک ترومبوز شریانی را بالا می‌برند.
- ۱۰- استامینوفن یک داروی ضد درد و ضد تب بوده ولی اثر ضد التهابی و ضد پلاکتی ندارد (۱۰۰٪ امتحانی).
- ۱۱- استامینوفن در دوز بالا موجب نارسایی فولمینانت کبدی می‌شود که علت آن اثر آنزیم سیتوكروم P450 کبدی است. لذا مهم ترین علت مرگ در مسمومیت با استامینوفن، نارسایی فولمینانت کبدی می‌باشد.
- ۱۲- بهتر است حمله حاد نقرس با کورتیکواستروئید یا ایندوماتاسین درمان شود، چرا که دوزهای بالای کلشی‌سین موجب اسهال شدید می‌شود.
- ۱۳- آلوپورینول تولید اسید اوریک را کاهش می‌دهد. پروبنسید دفع کلیوی اسید اوریک را بالا می‌برند. کلشی‌سین و هیدروکسی کلروکین بر روی متابولیسم اسید اوریک اثری ندارند.
- ۱۴- پروبنسید سرعت کلیرانس متوترکسات را کاهش می‌دهد.
- ۱۵- آسپرین دفع کلیوی اسید اوریک را کاهش می‌دهد و در نتیجه اسید اوریک خون را بالا می‌برد، لذا از آسپرین نباید در نقرس استفاده شود (۱۰۰٪ امتحانی).
- ۱۶- اتانرنسپت (Etanercept) یک آنتاگونیست TNF است.



### عارض

#### آلوبورینول

۱- ناراحتی گوارشی و راش

۲- به ندرت نوریت محیطی، واسکولیت یا اختلال مغز استخوان (آنمی آپلاستیک)

فبوکسوسنات: اختلال عملکرد کبدی، سردرد و ناراحتی گوارشی

تداخلات دارویی: آلوپورینول متابولیسم مركاتپورین و آزاتیوپرین را مهار می‌کند.

مثال کدامیک از داروهای زیر با مهار آنزیم گزاتین اکسیداز در درمان PHD (فارماکولوژی) نقرس مؤثر است؟

(ب) پروبنسید

(د) فبوکسوسنات

(ج) سولفین پیرازون

الف ب ج د

### اوپیکاز

مکانیسم عمل: پگلوتیکاز یک اوپیکاز نوترکیب پستانداران است که در انسان وجود ندارد. این آنزیم اسید اوریک را به آلانتوئین که محلول در آب است، تبدیل کرده که قابل دفع به وسیله کلیه می‌باشد.

اثرات: یک دوز وریدی پگلوتیکاز، سطح اورات را طی ۲۴ تا ۷۲ ساعت کاهش می‌دهد.

کاربرد بالینی: پگلوتیکاز برای درمان نقرس مزمун مقاوم به درمان تأیید شده است.

عارض جانبی: در طول درمان با پگلوتیکاز، به ویژه ۳ تا ۶ ماه اول ممکن است بیماری نقرس شعله‌ور شود و پروفیلاکسی با NSAID‌ها یا کلشی‌سین لازم است.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- آسپرین برخلاف سایر داروهای NSAID، سیکلواکسیژنات را به صورت غیرقابل برگشت مهار می‌کند (۱۰۰٪ امتحانی).

۲- به علت نیمه عمر طولانی ناپروکسین و پیروکسیکام می‌توان از آنها به دفعات کمتر استفاده کرد.

۳- مصرف طولانی مدت داروهای NSAID، ریسک گانسرکولون را کاهش می‌دهد.

۴- تنها داروی NSAID تزریقی، کتوروولاک است. مهمترین کاربرد این دارو ترسکین درد پس از جراحی است.

۵- حساسیت بیش از حد به آسپرین (به ویژه در همراهی با پولیپ بینی)، به علت تولید بیش از حد لکوتین‌ها، موجب آسم می‌شود.

۶- علائم مسمومیت با آسپرین عبارتند از: اسیدوز متabolیک، هیپرترمی و کوما



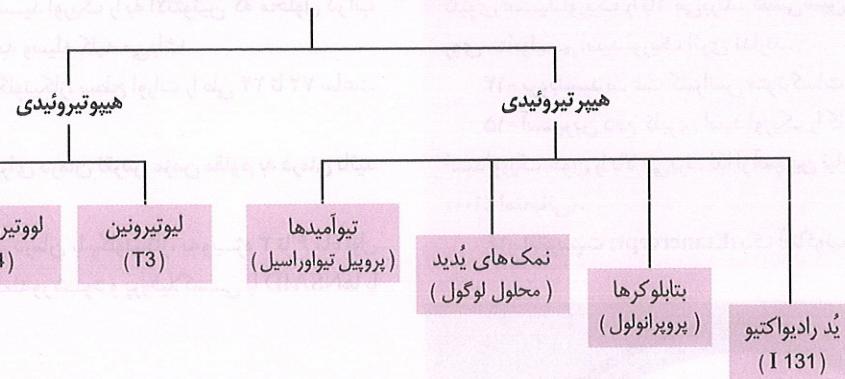
❖ درصد سوالات فصل ۱۸ در ۲۰ سال اخیر: ۱۱/۷۴

❖ مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- عوارض جانبی داروهای آنتی‌تیروئید، ۲- نقش بتابلوکرها در درمان تیرو توکسیکوز و طوفان تیروئیدی

## Preview

### داروهای مورد استفاده در بیماری‌های تیروئید



■ مکانیسم اثر  $T3$  و  $T4$ :  $T3$ ،  $T4$  برابر قوی تراز  $T4$  است. چون  $T4$  در سلول‌های هدف، کبد و کلیه‌ها به  $T3$  تبدیل می‌شود، بیشترین اثرات موجود در گردش به واسطه  $T3$  است.

■ کاربردهای بالینی: درمان با هورمون تیروئید را می‌توان با  $T4$  یا  $T3$  انجام داد.

● **لووتیروکسین مصنوعی (T4)**: در بیشتر موارد از لووتیروکسین مصنوعی ( $T4$ ) استفاده می‌شود.

● **لیوتیرونین (T3)**: لیوتیرونین ( $T3$ )، سریع تر اثر نموده ولی نیمه عمر آن کوتاه‌تر بوده و قیمت آن گران‌تر است.

■ **عوارض لووتیروکسین (T4)**: در افراد زیر به علت حساسیت شدید قلب به  $T4$ ، باید دوز شروع درمان پائین‌تر باشد:

۱- بیماران سالخوردگانی که مبتلا به بیماری قلبی- عروقی هستند.

۲- مبتلایان به میکزدم طولانی مدت

### هormون‌های تیروئیدی

#### محصولات تیروئید

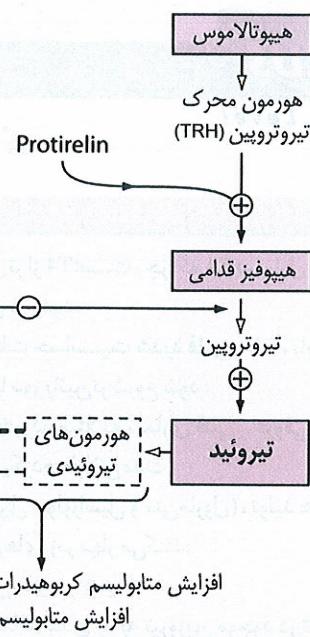
۱- تیروئید دو هورمون مهم به نام تیروکسین ( $T4$ ) و تری‌یدوتیرونین ( $T3$ ) ترشح می‌کند.

۲- تیروئید همچنین یک پیتید به نام کلسی‌تونین ترشح می‌کند که نقش مهمی در متابولیسم کلسیم دارد.

■ **گلوبولین متصل‌شونده به تیروکسین (TBG)**: پس از تولید  $T3$  و  $T4$  در تیروئید و ترشح آن به خون، این هورمون‌ها توسط  $TBG$  که در کبد ساخته می‌شود، منتقل می‌شوند.

■ **تیروتropین (TSH)**: هیپوفیز با ترشح TSH (تیروتropین)، عملکرد تیروئید را کنترل می‌کند. تیروتropین (TSH)، جذب یود و تولید و ترشح هورمون‌های تیروئیدی را کنترل می‌کند. افزایش هورمون‌های تیروئیدی با اثر فیدبک منفی، ترشح TSH را کاهش می‌دهند (شکل ۱۸-۱).

جدول ۱۸-۱. تظاهرات بالینی هیپوتیروئیدی و تیروتونکسیکوز	
تیروتونکسیکوز	هیپوتیروئیدی
صورت، دست‌ها و پوست رنگ پریده، سرد و پف پوست گرم و مرتبط کرده و مایل به زرد رنگ، ناخن‌ها و موهای شکننده	تعزیق، عدم تحمل گرما احسان سرما
برادیکاردی، کاهش حجم ضربه‌ای قلب، تاکیکاردی، افزایش حجم ضربه‌ای قلب، کاهش بروند ده قلبی و کاهش فشار بینض افزایش بروند ده قلبی و افزایش فشار بینض پلورال افیوژن، هیپوونتیلاتیسیون، احتیاس $CO_2$ دیس‌بین	کاهش اشتها افزایش اشتها
لارژی، کاهش ژنالیزه فعالیت‌های ذهنی حالت عصبی، هیپرکینزی، ترمور سفتی عضلات، کاهش رفلکس‌های تاندونی ضعف عضلاتی، افزایش رفلکس‌های تاندونی عمقی	ناباروری، کاهش میل جنسی، ناتوانی جنسی، نامنظمی پریودها، کاهش باروری اولیکوسپرمی
کاهش وزن افزایش پلک‌ها	تراکسیون پلک فرقانی به همراه خیرگی، اگوفتالمی (بیماری گریوز)



شکل ۱۸-۱. کنترل و فعالیت هورمون‌های تیروئید

**مثال** در بیمار سالخوردگان که به مدت طولانی هیپوتیروئید بوده، برای جلوگیری از کدام عارضه باید لوتوپریوکسین (T4) با دوز پائین شروع شود؟

(پروتست کاتزونگ - تروروا)

(الف) شعله‌وری اگزوفتالمی

(ب) تحریک قلب

(ج) تشنجه

(د) نارسایی حاد کلیه

الف ب ج د

## داروهای ضدتیروئیدی

### تیوآمیدها

**انواع:** تیوآمیدها به شکل خوارکی تجویز شده و شامل پروپیل تیواوراسیل (PTU) و متی‌مازول هستند.

**مکانیسم عمل:** تیوآمیدها ساخت هورمون‌های تیروئیدی را با

مکانیسم‌های زیر مهار می‌کنند:

۱- بلوک واکنش‌های پراکسیداز

۲- جلوگیری از اضافه شدن یود به تیروزین موجود در تیروگلوبولین

۳- بلوک جفت‌شدن DIT و MIT

۴- پروپیل تیواوراسیل و به میزان کمتر ممکن مازول، تبدیل محیطی T4 به T3 را کاهش می‌دهند.

**شروع اثرات:** تیوآمیدها، تولید هورمون‌های تیروئیدی را مهار می‌کنند و نه ترشح آنها، لذا شروع اثر آنها آهسته بوده و ۳ تا ۴ هفته طول می‌کشد.

**داروی انتخابی:** داروی انتخابی در هیپرتیروئیدی، متی‌مازول است، چرا که فقط یکبار در روز مصرف می‌شود.

**مصرف در حاملگی:** احتمال عبور پروپیل تیواوراسیل (PTU) از جفت و ورود آن به شیر مادر کمتر از متی‌مازول است، به همین دلیل پروپیل تیواوراسیل داروی انتخابی هیپرتیروئیدی در حاملگی و شیرده است (۱۰۰٪ امتحانی).

**عوارض جانبی**

- ۱- از عوارض شایع داروهای آنتی‌تیروئید، راش پوستی است.
- ۲- واکنش‌های شدید مثل واسکولیت، آگرانولوسیتوز، هیپوپرتوموبینیمی و نارسایی کبد نادر بوده و معمولاً برگشت‌پذیر هستند.

### نمک‌های یودید و یود

#### انواع

- ۱- محلول لوگول (یود و یودید پتاسیم)
- ۲- محلول اشباع شده یودید پتاسیم

**مکانیسم عمل:** نمک‌های یودید را مهار می‌کنند. این داروها همچنین اندازه و واسکولاریته هورمون‌های تیروئید را کاهش می‌دهند.

**شروع اثر:** چون نمک‌های یودید علاوه بر مهار تولید هورمون‌های تیروئید، ترشح آنها را نیز سرکوب می‌کنند، شروع اثر آنها سریع بوده و در عرض ۷ تا ۷۰ وزر خ می‌دهد؛ ولی اثر آن به علت "پدیده فرار" غده تیروئید موقتی بوده و در حد چند هفته است.

#### اندیکاسیون‌ها

۱- درمان طوفان تیروئیدی  
۲- آماده کردن مبتلایان به هیپرتیروئیدی برای عمل جراحی

**عوارض جانبی:** عوارض جانبی عبارتند از: راش، تب دارویی، طعم فلز در دهان، اختلالات خونریزی دهنه و به ندرت واکنش‌های آنافیلاکتیک در دهان،

**بیو دی‌دی‌اکتیو:** یود ۱۳۱ توسط غده تیروئید برداشته شده و تغییط می‌شود، لذا می‌تواند بدون آسیب زدن به سایر بافت‌ها، موجب تخریب غده تیروئید شود.

**کاربید بالینی:** برخلاف تیوآمیدها و نمک‌های یود، یود ۱۳۱ می‌تواند موجب درمان قطعی و دائمی تیروتونکسیکوز بدن جراحی شود.

**صرف در حاملگی و شیرده:** مصرف یود رادیواکتیو در زنان باردار یا شیرده کنتراندیکه است.

PLUS

Next Level

## یادم باشد که

## GUIDELINE &amp; BOOK REVIEW

- ۱-  $T_3$ ، ۱۰، برابر قوی تراز  $T_4$  است، چرا که  $T_4$  در سلول های هدف، کلیه و کبد به  $T_3$  تبدیل می شود.
- ۲- در افراد زیر به علت حساسیت شدید قلب به  $T_4$ ، باید دوز شروع درمان با لوتیروسین با دوز پائین تر شروع شود :
- (الف) بیماران سالخورده مبتلا به بیماری قلبی - عروقی
  - (ب) مبتلایان به میکزدم طولانی مدت
  - ۳- تیوآمیدها (پروپیل تیواوراسیل و متیمازول)، تولید هورمون های تیروئیدی را با مکانیسم های زیر مهار می کنند:
    - (الف) بلوک واکنش های پرآکسیداز
    - (ب) جلوگیری از اضافه شدن یود به تیروزین موجود در تیروگلوبولین
    - (ج) بلوک جفت شدن DIT و MIT
  - ۴- پروپیل تیواوراسیل و به میزان کمتر متیمازول، تبدیل محیطی به  $T_3$  را کاهش می دهد.
  - ۵- داروی انتخابی هیپرتیروئیدی، متیمازول است، چرا که به علت نیمه عمر طولانی فقط یکبار در روز مصرف می شود.
  - ۶- داروی انتخابی هیپرتیروئیدی در حاملگی و شیردهی، پروپیل تیواوراسیل است.
  - ۷- عوارض خطرناک تیوآمیدها، عبارتند از:
    - (الف) آگرانولوسیتوز (از همه مهم تر)
    - (ب) واکولیت
    - (ج) نارسایی کبدی
    - (د) هیپوپرتومبینی
  - ۸- در طوفان تیروئیدی، از بتاپلکرها برای کنترل تاکی کارדי و اختلالات قلبی استفاده می شود. پروپر انولول تبدیل  $T_4$  به  $T_3$  را مهار می کند.
  - ۹- از محلول لوگل (ییدیت پتاسیم) برای آماده سازی بیمار جهت جراحی تیروئید استفاده می شود.
  - ۱۰- آمیودارون یک داروی ضد آریتمی بوده که تبدیل محیطی  $T_4$  به  $T_3$  را سرکوب می کند. آمیودارون می تواند هم موجب هیپوتیروئیدی و هم هیپرتیروئیدی شود.
  - ۱۱- یود رادیواکتیو تنها دارویی بوده که موجب کاهش دائمی فعالیت تیروئید می شود.
  - ۱۲- در بیماران سالخورده که مدت ها هیپوتیروئید هستند، دوز شروع  $T_4$  باید پائین باشد تا از تحریک قلب جلوگیری شود.
  - ۱۳- علامت اولیه و اصلی افزایش دوز  $T_4$  اگزوزن، کاهش وزن است.

## سایر داروهای

●  **بتاپلکرها :** یک گروه از داروهای مهم برای درمان تیروتوکسیکوز، بتاپلکرها (مثل پروپر انولول) هستند. نقش این داروهای در درمان تیروتوکسیکوز به قرار زیر است:

۱- پروپر انولول با دوز بیشتر از  $160\text{ mg}$  در روز، تبدیل محیطی  $T_4$  به  $T_3$  را مهار می کند.

۲- بتاپلکرها در کنترل تاکی کارדי و اختلالات قلبی ناشی از تیروتوکسیکوز شدید مؤثر هستند.

●  **آمیودارون :** آمیودارون یک داروی ضد آریتمی حاوی یود بوده که هم می تواند موجب هیپوتیروئیدی و هم هیپوتیروئیدی شود.

۱- علت ایجاد هیپوتیروئیدی ناشی از آمیودارون، بلوک تبدیل محیطی  $T_4$  به  $T_3$  است. هیپوتیروئیدی ناشی از آمیودارون توسط تجویز هورمون های تیروئیدی درمان می شود.

۲- دو علت ایجاد هیپوتیروئیدی ناشی از آمیودارون، عبارتند از:

(الف) القاء یود در افرادی که بیماری زمینه ای تیروئید مانند گوادر مولتی ندولر دارند. این گروه توسط تیوآمیدها درمان می شوند.

(ب) آمیودارون همچنین با مکانیسم های التهابی می تواند موجب هیپوتیروئیدی شود. درمان این گروه با گلوكورتيکوئيد است.

●  **نکته ای بسیار مهم :** داروهایی که موجب مهارتبدیل  $T_4$  به  $T_3$  می شوند، عبارتند از: آمیودارون، بتاپلکرها، کورتیکو استروئید و مواد حاجب رادیوگرافی

●  **مثال :** خانم ۳۲ ساله ای به پرکاری تیروئید مبتلا بوده و در ماه دوم حاملگی است. با توجه به موارد فوق، مصرف کدامیک از داروهای زیر برای درمان پرکاری تیروئید در بیمار فوق مناسب تر است؟ (پرانتزی شهریور ۹۳ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

- (الف) پروپر انولول  
(ب) متیمازول  
(ج) پروپیل تیواوراسیل  
(د) یود رادیواکتیو

الف ب ج د

●  **مثال :** شایع ترین عارضه ناشی از مصرف متیمازول کدام است؟ (پرانتزی اسفند ۹۵ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- (الف) راش پوستی  
(ب) آگرانولوسیتوز  
(ج) اختلال کبدی  
(د) هیپوپرتومبینی

الف ب ج د

●  **مثال :** خطرناک ترین عارضه ناشی از مصرف متیمازول کدامیک از موارد زیر است؟ (پرانتزی اسفند ۹۴ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- (الف) سندروم شبیه لوپوس  
(ب) آگرانولوسیتوز  
(ج) آریتمی  
(د) میوپاتی

Torsade de pointes

الف ب ج د

●  **مثال :** کدامیک در درمان طوفان تیروئیدی مصرف دارد؟ (فارماکولوژی PHD)

- (الف) آمیودارون  
(ب) اپی نفرین  
(د) یود رادیواکتیو  
(ج) پروپر انولول

الف ب ج د

# آدرنوکورتیکواستروئیدها و آنتاگونیست‌های آدرنوکورتیکال

## آنالیز آماری سوالات فصل ۱۹

درصد سوالات فصل ۱۹ در ۲۰ سال اخیر: ۲/۲۵

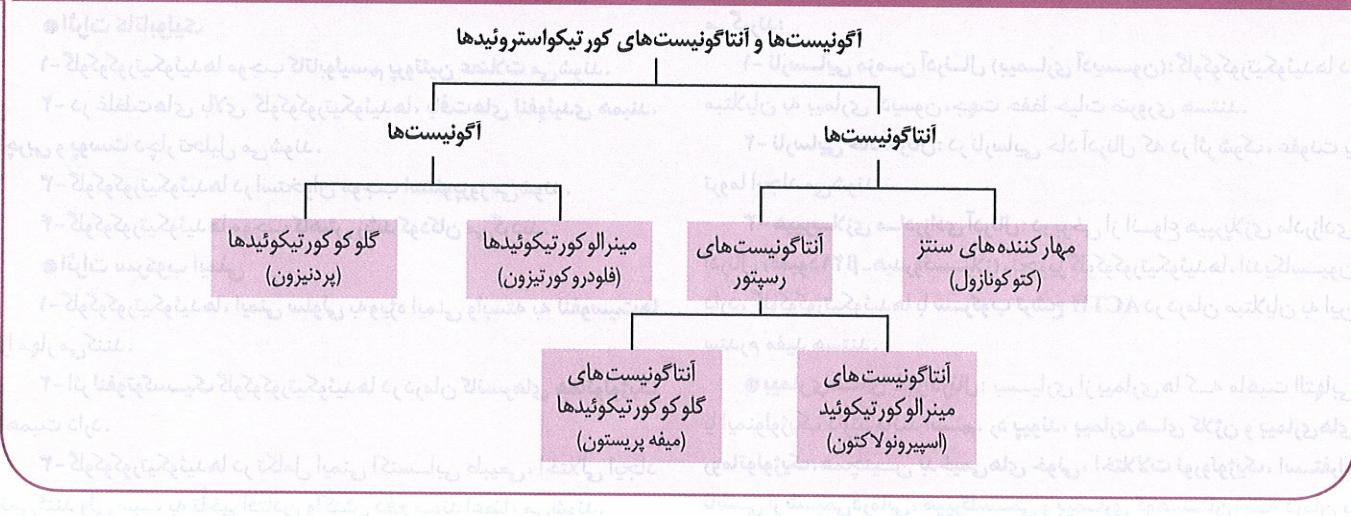
مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- خصوصیات کورتیکواستروئیدها، ۲- آنتاگونیست کورتیکواستروئیدها

آنالیز آماری سوالات فصل ۱۹



## Preview



۱- ترشح کورتیزول توسط ACTH تنظیم شده و دارای ریتم شب‌انه روزی است، به طوری که حداقل ترشح آن هنگام صبح و حداقل آن در نیمه شب صورت می‌گیرد. ۲- کورتیزول پلاسمایم، به گلوبولین متصل شونده به کورتیکواستروئید (CBG)، متصل می‌شود. ۳- کورتیزول خوارکی از دستگاه گوارش به خوبی جذب شده و توسط کبد از خون پاک می‌شود. کورتیزول نسبت به گلوکوکورتیکوئیدهای مصنوعی طول مدت اثر کمتری دارد. اگرچه کورتیزول از پوست طبیعی جذب ضعیفی دارد ولی از پوست ملتهب و غشاهای مخاطی به راحتی جذب می‌شود. ۴- کورتیزول دارای یک اثر مینرالوکورتیکوئیدی مختصراً و مهم است و همین مسئله دلیل مهمی برای ایجاد هیپرتانسیون در مبتلایان به تومورهای آدرنال متوجه کورتیزول و یا سندروم کوشینگ (تومور هیپوفیزی تولیدکننده ACTH) است.

● **گلوکوکورتیکوئیدهای مصنوعی:** از داروهای این گروه می‌توان به پردنیزون، پردنیزولون (متابولیت فعال پردنیزون)، دگزاماتازون، تریامسینولون اشاره کرد. گلوکوکورتیکوئیدهای مصنوعی در مقایسه با کورتیزول دارای مزایای زیر هستند:

## کورتیکواستروئیدها

به هورمون‌های استروئیدی که در کورتکس آدرنال تولید می‌شوند، کورتیکواستروئیدها گفته می‌شود که به دو دسته زیر تقسیم می‌گردند:

- ۱- **گلوکوکورتیکوئیدها:** اثرات مهمی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی و پروتئین، کاتابولیسم، پاسخ‌های ایمنی و التهاب دارند.
- ۲- **مینرالوکورتیکوئیدها:** این گروه، با جذب سدیم و پتاسیم را در لوله‌های جمع‌کننده کلیه تنظیم می‌کنند.

## گلوکوکورتیکوئیدها

### انواع

● **کورتیزول:** کورتیزول (هیدروکورتیزون)، گلوکوکورتیکوئید طبیعی اصلی است که در کورتکس آدرنال از ۱۷ هیدروکسی پرگنولون ساخته می‌شود.

جدول ۱۹-۱. خصوصیات کورتیکواستروئیدهای گوناگون					
نامک	مقدار احتباس (ساعت)	قدرت ضدالتهابی	قدرت احتباس	مدت اثر	دارو
<b>گلوکوکورتیکوئیدها</b>					
کورتیزول	۸-۱۲	۱	۱	۰	
پردنیزون	۱۲-۲۴	۴	۰/۳	(+)	
تریامسینولون	۱۵-۲۴	۵	۰	+++	
دگراماتازون	۲۴-۳۶	۳۰	۰	++++	
<b>مینرالوکورتیکوئیدها</b>					
آلدوسترون	۱-۲	۰/۳	۳۰۰	۰	
فلوروکورتیزون	۸-۱۲	۱۰	۱۲۵-۲۵۰	۰	

۱- نسبت به کورتیزول

#### ■ کاربردهای بالینی

● **بیماری‌های آدرنال:** گلوکوکورتیکوئیدها در موارد زیر مورد استفاده قرار می‌گیرند:

- ۱- نارسایی مزمون آدرنال (بیماری آدیسون): گلوکوکورتیکوئیدها در مبتلایان به بیماری آدیسون، جهت حفظ حیات ضروری هستند.
- ۲- نارسایی حاد آدرنال: در نارسایی حاد آدرنال که در اثر شوک، عفونت یا ترومای ایجاد می‌شوند.
- ۳- هپرپلازی مادرزادی آدرنال: در برخی از انواع هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز)، تجویز گلوکوکورتیکوئیدها، اندیکاسیون دارد. گلوکوکورتیکوئیدها با سرکوب ترشح ACTH در درمان مبتلایان به این سندروم مفید هستند.

● **بیماری‌های غیرآدرنال:** بسیاری از بیماری‌ها که ماهیت التهابی یا ایمنولوژیک دارند مانند آسم، رد پیوند، بیماری‌های کلژن و بیماری‌های روماتولوژیک، همچنین بدخیمی‌های خونی، اختلالات نورولوژیک، استفراغ ناشی از شیمی درمانی، هیپرکلسمی و بیماری کوهستان، به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهند.

● **تشریح بلوغ ریه‌های جنین:** در زایمان زودرس و به منظور تسریع بلوغ ریه‌های جنین، به مادران حامله بتماتازون تجویز می‌شود.

■ **عوارض دارویی:** درمان کوتاه‌مدت (کمتر از ۲ هفته) به خوبی تحمل می‌شود ولیکن درمان‌های طولانی تر ممکن است عوارض جدی به همراه داشته باشد که عبارتند از:

- ۱- عوارض متابولیک: سرکوب رشد، عدم تحمل گلوکز، دیابت، تحلیل عضلانی و استئوپروز
- ۲- احتباس نمک
- ۳- کاهش بهبود زخم
- ۴- سایکوز
- ۵- تغییرات رفتاری

● **روش‌های کاهش عوارض:** روش‌هایی به حداقل رساندن عوارض عبارتند از:

- ۱- استفاده موضعی (مثلاً استفاده آنروسل در آسم)
- ۲- مصرف یک روز در میان (جهت کاهش سرکوب هیپوفیز)
- ۳- کاهش دوز دارو به فاصله کوتاهی بعد از رسیدن به پاسخ مطلوب درمانی

۱- نیمه عمر طولانی تر

۲- احتباس نمک کمتر

۳- نفوذ بهتر از سدهای لیپیدی (برای استفاده موضعی)

● **گلوکوکورتیکوئیدهای استنساکی:** این داروها جهت درمان آسم به کار برده می‌شوند و شامل بکلوماتازون و بودزوناید هستند. این گروه به راحتی جذب مخاطر راه‌های هوایی شده و به علت نیمه عمر بسیار کوتاه، عوارض سیستمیک بسیار کمی دارند.

■ **مکانیسم عمل:** کورتیکواستروئیدها وارد سلول شده و جهت انتقال به داخل هسته سلولی به رسپتور سیتوزولی متصل می‌شوند. کمپلکس استروئید- رسپتور با اتصال به عناصر پاسخ‌دهنده به گلوکوکورتیکوئیدها (GRES) یا عناصر اختصاصی مینرالوکورتیکوئیدها، بیان ژن‌ها را تغییر می‌دهند.

#### ■ اثرات گلوکوکورتیکوئیدها

##### ● اثرات متابولیک

۱- گلوکوکورتیکوئیدها، با تحریک گلوکونوژن‌زوج افزایش قندخون، کاتابولیزه شدن پروتئین عضلات و افزایش ترشح انسولین می‌شوند.

۲- گلوکوکورتیکوئیدها هم لیپولیز و هم لیپوژنرا تحریک می‌کنند، لذا در برخی از مناطق بدن (مثل صورت، شانه و پشت) تجمیع چربی رخ می‌دهد.

##### ● اثرات کاتابولیک

۱- گلوکوکورتیکوئیدها موجب کاتابولیسم پروتئین عضلات می‌شوند.

۲- در غلظت‌های بالای گلوکوکورتیکوئیدها، بافت‌های لنفوئیدی همبند، چربی و پوست دچار تحلیل می‌شوند.

۳- گلوکوکورتیکوئیدها در استخوان موجب استنتوپروز می‌شوند.

۴- گلوکوکورتیکوئیدها رشد کودکان می‌گردد.

##### ● اثرات سرکوب ایمنی

۱- گلوکوکورتیکوئیدها، ایمنی سلولی به ویژه ایمنی وابسته به لنفوسيت‌ها را مهار می‌کنند.

۲- اثر لنفوتوکسیک گلوکوکورتیکوئیدها در درمان کانسروهای هماتولوژیک اهمیت دارد.

۳- گلوکوکورتیکوئیدها در تکامل ایمنی اکتسابی طبیعی، اختلالی ایجاد نمی‌کنند ولی سبب به تأخیر افتادن واکنش دفع پیوند اعضاء می‌شوند.

● **اثرات ضدالتهابی:** گلوکوکورتیکوئیدها اثرات مهاری شدیدی بر فرآیندهای التهابی دارند. این داروهای موجب افزایش تعداد نوتروفیل‌ها، کاهش تعداد لنفوسيت‌ها، اوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و منوسیت‌ها و مهار مهاجرت لکوسیت‌ها می‌شوند. مکانیسم‌های بیوشیمیابی این اثرات سلولی، عبارتند از:

۱- تحریک سنتز مهارکننده فسفولیپاز A2

۲- کاهش mRNA برای COX-2

۳- کاهش اینترلوکین ۲ و ۳

۴- کاهش فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF) که یک سیتوکین التهابی است.

##### ● سایر اثرات

۱- گلوکوکورتیکوئیدها از جمله کورتیزول برای دفع طبیعی آب از کلیدهای لازم هستند.

۲- گلوکوکورتیکوئیدها بر روی CNS اثر دارند، به طوری که در دوزهای بالا، سبب تغییرات رفتاری عمیقی می‌شوند.

۳- دوزهای بالا گلوکوکورتیکوئیدها، ترشح اسید معده را افزایش و مقاومت معده نسبت به ایجاد زخم را کم می‌کنند.

۴- گلوکوکورتیکوئیدها، نقش مهمی در تکامل ریه جنین دارند.

۲- **فلودروکورتيزون:** فلودروکورتيزون یک مینرالوكورتيکوئید مصنوعی بوده که نیمه عمر طولانی دارد و برای جایگزینی هورمونی پس از آدنالکتومی و در شرایط نیاز به درمان مینرالوكورتيکوئیدی به کار برده می‌شود. فلودروکورتيزون اثرات قابل توجه گلوكوكورتيکوئیدی هم دارد.



### آنتاگونیست‌های کورتيکواستروئیدها

#### آنتاگونیست‌های رسپتور

● **آنتاگونیست رسپتور آلدوسترون:** اسپیرونولاكتون و اپلرونون

● **آنتاگونیست رسپتورهای گلوكوكورتيکوئیدی (RU-486):** میفه‌پریستون و درمان سندرم کوشینگ به کار برده می‌شود.

■ **مهارکننده‌های سنتز:** مهارکننده‌های سنتز کورتيکواستروئیدها درنال، عبارتند از:

● **کتونازول:** یک داروی ضد قارچ بوده و آنزیم P450 که برای سنتر استروئیدها لازم است را مهار می‌کند. کتونازول در درمان کارسینوم آدنال، هیرسوتیسم، کانسپستان و پروسستات به کار برده می‌شود.

● **آمینوگلوتاماید:** آمینوگلوتاماید، تبدیل کلسترون به پرگنولون را مهار می‌کند و در درمان کانسرهای آدرنوكورتيکال تولیدکننده استروئید استفاده می‌شود.

● **متی‌راپون:** سنتر کوتیزول را مهار می‌کند. از متی‌راپون در تست‌های تشخیصی فعالیت آدنال استفاده می‌شود.

● **اتومیدیت:** یک داروی بیهوده‌ی عمومی بوده که ۱۱-۳-هیدروکسیلازرا مهار می‌کند و در درمان سندرم کوشینگ به کار برده می‌شود.

■ **مثال کدامیک از داروهای زیر به عنوان مهارکننده گیرنده‌های گلوكوكورتيکوئیدی در درمان بیماری کوشینگ کاربرد دارد؟ (PHD فارماکولوژی)**

- (الف) اسپرلونولاكتون  
(ب) اپلرونون  
(ج) میفه‌پریستون  
(د) کتونازول

الف ب ج د

■ **مثال در یک بیمار ۴۶ ساله مبتلا به سندرم کوشینگ به علت تومور آدنال، چرا کتونازول تجویز می‌شود؟ (پرانتزی - شهریور ۹۹)**

- (الف) مهار سنتز استروئیدها  
(ب) آنتاگونیست رسپتور گلوكوكورتيکوئید  
(ج) آنتاگونیست فیزیولوژیک گلوكوكورتيکوئید  
(د) آنتاگونیست رسپتور مینرالوكورتيکوئید

الف ب ج د

یادداشت:

!**توجه** جهت جلوگیری از نارسایی آدنال در بیمارانی که به مدت طولانی تحت درمان هستند. یک "دوز استرسی" در هنگام بیماری‌های جدی یا قبل از جراحی‌های مازوهر لازم است.

◀ **نکته** قطع گلوكوكورتيکوئیدها، باید به صورت تدریجی (Taper) انجام شود.

■ **مثال** بیشترین اثر ضد التهابی به کدامیک از استروئیدهای زیر تعلق دارد؟ (پرانتزی - شهریور ۹۱)

- (الف) پردنیزون  
(ب) تریامسینولون  
(ج) دگرامتاژون  
(د) پردنیزولون

الف ب ج د

■ **مثال** اثر مینرالوكورتيکوئیدی کدامیک از داروهای زیر بیشتر است؟ (پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- (الف) تریامسینولون  
(ج) کوتیزول  
(د) پردنیزولون

الف ب ج د

■ **مثال** یک خانم ۵۰ ساله، Case شناخته شده آسم از ۳۰ سال قبل، به علت تنگی نفس و سرفه از ۲ روز قبل به اورژانس مراجعه نموده است. سمع قفسه سینه، ویزدمی و بازدمی دوطرفه دارد. برای بیمار اکسیز، سالبوتامول استنشاقی، ایپرازپویوم و متیل پردنیزولون و ریدی آغاز گردیده است. مکانیسم عمل گلوكوكورتيکوئید در کنترل این بیماری چیست؟ (پره تست کاتزونگ - ترورا)

- (الف) افزایش توده عضلانی  
(ب) هیپوگلیسمی  
(ج) مهار سنتز لکوتربین  
(د) افزایش دفع آب و نمک

الف ب ج د

■ **مثال** کدامیک از موارد زیر از عوارض گلوكوكورتيکوئیدها نیست؟ (پرانتزی اسفند ۹۷ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- (الف) هیپرگلیسمی  
(ب) هیپرکالمی  
(ج) سایکوز  
(د) ضعف عضلانی

الف ب ج د

### مینرالوكورتيکوئیدها

■ **آلدوسترون:** مهمترین مینرالوكورتيکوئید طبیعی در انسان، آلدوسترون است.

● **کاربرد بالینی:** آلدوسترون در تنظیم حجم خون و فشارخون، نقش مهمی دارد.

● **فارماکوکنیتیک:** آلدوسترون نیمه عمر کوتاه با فعالیت گلوكوكورتيکوئیدی اندک دارد.

● **مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل آلدوسترون شبیه گلوكوكورتيکوئیدها بوده و موجب افزایش احتباس آب و سدیم می‌شود.

■ **سایر مینرالوكورتيکوئیدها**

۱- داکسی‌کورتيکواسترون (پیش‌ساز طبیعی آلدوسترون)

- ۵- در مبتلایان به کمبود  $\beta$ -هیدروکسیلاز از درمان با گلوكورتيکوئيدها استفاده می‌شود. گلوكورتيکوئيدها در این بیمار موجب مهار ترشح  $ACTH$  می‌شوند.
- ۶- نارسایی حاد آرنا موجب دهیدراتاسیون می‌شود. این بیماران به درمان فوری با کورتیزول و فلودروکورتیزون نیاز دارند.
- ۷- در زایمان زودرس و به منظور تسریع بلوغ ریه‌های جنین به مادران حامله، باتماتازون تجویز می‌شود.
- ۸- عوارض گلوكورتيکوئيدها، عبارتند از:
- عوارض متابولیک: سرکوب رشد، عدم تحمل گلوكز، تحلیل عضلانی و استئوپروز
  - سایر عوارض: احتباس نمک، کاهش بهبود زخم، سایکوز و تغییرات رفتاری
  - میقه‌پریستون، آناتاگونیست رقابتی رسپتورهای گلوكورتيکوئیدی و پروژسترونی بوده و در درمان سندروم کوشینگ به کار برده می‌شود.
  - ۱۰- کنکونتازول یک داروی ضدقارچ بوده که در درمان کارسینوم آرنا، هیپروستیسم، کانسروپستان و پروسستات به کار برده می‌شود.

PLUS

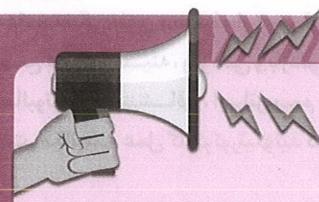
Next Level

## یادم باشد که

## GUIDELINE &amp; BOOK REVIEW

- ۱- گلوكورتيکوئيدها تولید لکوتین‌ها و پروسستاگلندین‌ها را مهار می‌کنند، این فعالیت گلوكورتيکوئيدها موجب رفع التهاب می‌شود.
- ۲- در بین گلوكورتيکوئيدها، دگزاتماتازون طولانی‌ترین مدت اثر و بیشترین قدرت ضدالتهابی را دارد.
- ۳- در بین گلوكورتيکوئيدها، کورتیزول بیشترین اثر مینیرالکورتيکوئیدی را دارد.
- ۴- مهم‌ترین اثرات گلوكورتيکوئيدها، عبارتند از:
- گلوكونئوژن (افزایش قند خون)
  - کاتابولیسم پروتئین عضلات
  - مهار ایمنی سلول (به ویژه ایمنی واپسیه به لنفوسيت‌ها)
  - اثر ضدالتهابی (به علت کاهش تولید لکوتین‌ها و پروسستاگلندین‌ها)

## هشدار به منتقلین



در طی سال‌های اخیر، کپی کردن و استفاده از خدمات دیگران انسکال متنوعی به خود گرفته است و عده‌ای که هیچگاه نخواسته‌اند از دست رنج خود بهره ببرند به روش‌های مختلف از خدمات دیگران سوءاستفاده می‌کنند.

این روش‌ها را می‌توان به صورت زیر دسته‌بندی نمود:

- ۱- گروهی PDF گایدلاین‌ها و کتاب‌های آزمون‌های تمرینی و Question Bank‌ها را عیناً در گروه‌های تلگرامی قرار می‌دهند تا با این روش مثلاً فالور خود را زیاد کنند یا سوءاستفاده‌های دیگر بنمایند.
- ۲- گروهی تحت عنوان گروه‌های مشاوره یا تهیه جزوایات خلاصه، قسمت‌های زرد و بخش‌های یادم باشد که گایدلاین‌ها را عیناً تایپ می‌کنند و با کیفیت چاپی بسیار نازل به چند برابر قیمت می‌فروشند و به خود انواع و اقسام القاب دهن پرکن می‌دهند. در حالی که همین افراد مرتب‌آین شایعه و شیوه را در بین پزشکان و دانشجویان دامن می‌زنند که حجم گایدلاین‌ها زیاد است اما خودشان عین به عین و کلمه به کلمه گایدلاین‌ها را به صورت دست و پا شکسته تایپ می‌کنند؛ نکته خنده‌دار و مضحک این است که حتی گاه‌اً غلط‌های تایپی گایدلاین‌ها هم عیناً تایپ شده است!
- ۳- گروه دیگری در قالب گروه‌های مشاوره در سال‌های گذشته سوالات Question Bank‌ها را عیناً اسکن و PDF آنرا در گروه خود گذشته و برای اینکه مثلاً مشکل قانونی برایشان پیش نیاید نوشته بودند، با تشرک فراوان از استاد دکتر کامران احمدی که این مورد دیگر اوج تقلب است.
- ۴- گروهی هم که گایدلاین و سایر کتب مؤسسه را به صورت فیزیکی کپی می‌کنند و می‌فروشند.

در شرایطی که در طی سال‌های اخیر، هزینه‌های تولید کتاب در حدود ۱۰ برابر افزایش یافته، به این متخلفین و منتقلین هشدار داده می‌شود؛ دیگر هیچ ا gammatic از طرف مؤسسه صورت نخواهد گرفت و از طریق پلیس فتا، قوه قضائیه و وزارت فرهنگ و ارشاد اسلامی با این گونه رفتارهای ناپسند مقابله خواهد شد.



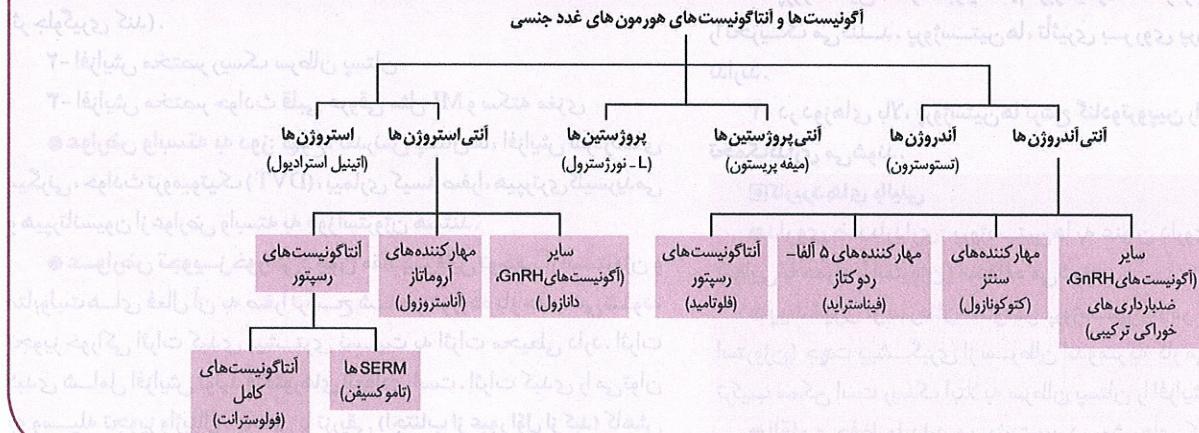
درصد سوالات فصل ۲۰ در ۲۰ سال اخیر: ۷۲٪

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- داروهای ضدحاملگی هورمونی، ۲- مهارکننده‌های ۵ آلفا- ردوکتاز، ۳- پروژستین‌ها

آنالیز آماری سوالات فصل ۲۰

## Preview



## استروژن‌ها

### انواع

۱- استروژن اصلی تخمدان، استرادیول است. استرادیول فراهمی زیستی خوارکی پائینی دارد ولیکن در فرم میکرونیزه برای استفاده خوارکی در دسترس بوده و همچنین به صورت پیچ‌های پوستی، کرم واژتیال و تزریق عضلانی وجود دارد.

۲- استرهای طولانی- اثر استرادیول که در بدن به استرادیول تبدیل می‌شوند (مثل استرادیول سیپیونات) را می‌توان به صورت عضلانی تزریق کرد.

۳- مخلوطی از استروژن‌های کنژوگه از منابع طبیعی (مثل پویمارین) به صورت خوارکی در HRT استفاده می‌شود.

۴- استروژن‌های مصنوعی با فراهمی زیستی خوارکی بالا (مثل اتینیل استرادیول، میترانول) در داروهای ضدبارداری خوارکی استفاده می‌شوند.

■ اثراوات: اثراات استروژن، عبارتند از:

۱- رشد و تکامل ساختارهای ژنیتال (وازن، رحم و لوله‌های رحمی) در دوران کودکی

۲- بروز صفات ثانویه جنسی و چهش رشد همراه بلوغ

هورمون‌های گنادی شامل استروئیدهای تخمدان (استروژن‌ها و پروژستین‌ها) و استروئیدهای بیضه (بیش از همه تستوسترون) هستند. تخمدان منبع اصلی هورمون‌های جنسی در زنان سینین باوری است.

## هورمون‌های تخمدانی

تخمدان‌ها منبع اولیه تولید هورمون‌های گنادی در زنان سینین باوری (از هنگام بلوغ تا یائسگی) هستند. تخمک‌گذاری تحت تأثیر FSH و LH شامل مراحل زیر است:

۱- یک فولیکول در تخمدان بالغ شده و مقدار زیادی استروژن ترشح می‌کند. از فولیکول، یک تخمک رها می‌شود.

۲- پس از رها شدن تخمک از فولیکول، فولیکول به جسم زرد تبدیل می‌گردد. جسم زرد، پروژسترون ترشح می‌کند. اگر تخمک باور شود، جسم زرد دُنره می‌شود.



## پروژستین‌ها

### ■ انواع

- ۱- پروژسترون، پروژستین اصلی در انسان است.
- ۲- یک فرم میکرونیزه شده در HRT به صورت خوارکی استفاده می‌شود.
- ۳- کرم‌های واژینال پروژسترون نیز وجود دارند.
- ۴- پروژستین‌های مصنوعی (مدوکسی پروژسترون)، فراهمی زیستی خوارکی بهتری دارند.
- ۵- تفاوت ۱۹-نوروتستوسترون کامپاند در مقدار اثرات آندروژنیک است.

**توجه** داروهای قدیمی (L-نورژسترون و نوراتیندرون) اثرات ضدآندروژنی بیشتری به داروهای جدیدتر (نورژستیمیت، دزوجسترون) دارند.

### ■ اثرات

- ۱- پروژسترون موجب تغییرات ترشحی در آندومتر شده که برای حفظ بارداری ضروری است. سایر پروژستین‌ها نیز آندومتر را ثابت می‌کنند ولیکن در بارداری اثر محافظتی ندارند.
- ۲- پروژستین‌ها در متاپولیسیم کربوهیدرات‌ها مؤثر بوده و رسوب چربی را تحریک می‌کنند. پروژستین‌ها، تأثیری بر روی پروتئین‌های پلاسمای ندارند.
- ۳- در دوزهای بالا، پروژستین‌ها ترشح گنادوتروپین را مهار و موجب عدم تخمک‌گذاری می‌شوند.

### ■ کاربردهای بالینی

**● داروی ضدبارداری:** پروژستین‌ها به عنوان داروی ضد بارداری (به تنها یا همراه با استروژن) استفاده می‌شوند.

**● پیشگیری از سرطان آندومتر:** پروژستین‌ها در HRT (در ترکیب با استروژن) چهت پیشگیری از سرطان آندومتر به کار می‌روند؛ هرچند این ترکیب ممکن است رسیک ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهد.

**● القاء و حفظ بارداری:** پروژسترون در روش‌های کمک باروری جهت القاء و حفظ بارداری به کار می‌رود.

**● درمان آندومتریوز:** در آندومتریوز، سرکوب فعالیت تخدمان مفید است. تزریق داخل عضلانی مدوکسی پروژسترون با دوز بالا، فعالیت تخدمان را به مدت ۳ ماه سرکوب می‌کند، چراکه موجب مهارتولید گنادوتروپین‌ها در هیپوفیز می‌شود.

### ■ عوارض

- ۱- عوارض پروژستین‌ها اندک بوده و ممکن است موجب افزایش فشارخون و کاهش HDL شوند.
- ۲- مصرف درازمدت و در دوز بالا قبل از یائسگی با کاهش برگشت‌پذیر دانسیته استخوانی و تأخیر تخمک‌گذاری پس از قطع درمان همراه است.

**■ مثال** خانم ۵۲ ساله‌ای به علت گرگفتگی، تعریق و اضطراب مراجعه نموده است. حدود یک سال از آخرين عادت ماهیانه وی گذشته است، ایشان نگران ابتلا به استوپروژن نیز می‌باشد. پس از اخذ تاریخچه دقیق، قرص استروژن کنژوگ و همچنین ماهیانه ۱۰ الی ۱۲ روز قرص پروژسترون برای بیمار تجویز می‌گردد؛ علت اصلی تجویز پروژسترون در کنار استروژن کنژوگ چیست؟

(پرانتزی شهربیور ۹۸-قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) کاهش خطر ابتلا به سرطان آندومتر
- ب) افزایش اثرات فیدیک منفی استروژن در هیپوفیز

۳- تعدیل سطح پروتئین‌های سرم، کاهش جذب استخوان، افزایش انعقادپذیری خون، افزایش تری گلیسیریدهای پلاسمای کاهش LDL و افزایش HDL

۴- تجویز مداوم استروژن به ویژه در همراهی با پروژسترون، موجب مهار ترشح گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز قدامی می‌شود.

### ■ کاربردهای بالینی

۱- درمان هیپوگنادیسم در زنان جوان

۲- درمان جایگزینی با هورمون‌ها (HRT)

۳- مصرف در قرص‌های ضدبارداری خوارکی

**توجه** تجویز استروژن در درمان‌های HRT موجب کاهش گرگفتگی، کاهش آنرووفی مجاری اروژنیال و کاهش تخریب استخوانی و استئوپروز می‌شود.

### ■ عوارض

● **عوارض در درمان هیپوگنادیسم**: در دختران مبتلا به هیپوگنادیسم

دوز استروژن باید به دقت تنظیم شود تا از بسته شدن زودرس اپی‌فیز استخوان‌های بلند و در نتیجه کوتاه قدری جلوگیری شود.

### ■ عوارض

۱- افزایش خطر کانسر آندومتر (تجویز هم‌زمان پروژستین می‌تواند از این اثر جلوگیری کند).

۲- افزایش مختصر رسیک سرطان پستان

۳- افزایش مختصر حوادث قلبی عروقی مثل MI و سکته مغزی

**● عوارض وابسته به دوز**: تهوع، تندرنیس پستان، افزایش سردردهای میگرنی، حوادث ترومبوتیک (DVT)، بیماری کیسه صفراء، هیپرتری گلیسیریدمی و هیپرتانسیون از عوارض وابسته به دوز استروژن هستند.

**● عوارض تجویز خوارکی**: چون مقادیر قابل توجهی از استروژن و متاپولیت‌های فعال آن به صفر انتشار نموده و در روده باز جذب می‌شود، تجویز خوارکی اثرات کبدی بیشتری نسبت به اثرات محیطی دارد. اثرات کبدی شامل افزایش تولید فاکتورهای انعقادی است. اثرات کبدی را می‌توان به وسیله تجویز واژینال، پوستی یا تزریقی (اجتناب از عبور اول از کبد) کاهش داد.

**● عوارض دی‌اتیل استیل بسترون (DES)**: DES یک ترکیب استروژنی غیراستروئیدی بوده که موجب نازیابی، حاملگی اکتوپیک و آنوفاکسینوم و اوزن در دختران زنانی که در طول بارداری خود این دارو را دریافت کرده‌اند، می‌شود. این عوارض محدود به DES بوده و در صورت مصرف سایر استروژن‌ها و پروژسترون‌ها موجود در OCP ها دیده نمی‌شود.

**■ مثال** یک خانم ۲۳ ساله از شما درخواست قرص‌های ضدحملگ خوارکی ترکیبی می‌کند، کدامیک از عوامل زیر موجب می‌شود که شما روش جلوگیری دیگری را به ایشان پیشنهاد کنید؟ (پره‌تست کاتزونگ - ترور)

الف) وجود شواهدی از هیرسوتیسم

ب) سابقه رلاکس معده به مری و مصرف امپرازول

ج) سابقه بیماری التهابی لگن

د) سابقه سردد میگرنی با پاسخ مناسب به سوماتریپتان

الف ب ج

## □ عوارض جانبی

- **تروموبوامبولی:** عارضه اصلی OCP‌ها به علت اثر استروژن بر انعقاد خون است. حوادث تروموبوامبولیک (MI، سکته مغزی، DVT و آمبولی ریه) به ویژه در زنان مُسن‌تر، سیگاری‌ها، سابقه قبلی یا خانوادگی تروموبوامبولی و نقایص ژنتیکی انعقادی افزایش می‌یابد.
- **توجه:** ریسک تروموبوامبولی ناشی از این داروها کمتر از ریسک تروموبوامبولی در حاملگی است.

- **سرطان پستان:** در افرادی که (در حال حاضر یا در گذشته) داروهای ضد حاملگی هورمونی استفاده می‌کنند، ریسک سرطان پستان در طول عمر افزایش پیدا نمی‌کند ولیکن سن ابتلا کاهش می‌یابد.
- **خونریزی:** داروهای ضدبارداری ترکیبی با دوز پائین یا پروژستین تنها ممکن است خونریزی قابل توجهی به ویژه در ماههای اویلیه درمان ایجاد کنند.

## ● سایر عوارض

- ۱- تهوع، تندرنس پستان، سرد رد، پیگماناتاسیون پوستی و افسردگی
- ۲- دوز بالای استروژن در داروهای ضد حاملگی اوژانسی (بعد از مقاربت) موجب تهوع شدیدی می‌شود.
- ۳- افزایش وزن، آکنه و هیرسوتیسم از عوارض ترکیبات حاوی پروژستین‌های قدیمی تر با اثرات آندروژنیک بیشتر است.

## آنتی استروژن‌ها و آنتی پروژسترون‌ها

## تعدیل کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)

- داروهای تعدیل کننده انتخابی گیرنده استروژن (SERMs)، آگونیست‌های استروژنی Mixed بوده که در برخی بافت‌ها اثرات آگونیستی استروژن داشته در برخی بافت‌ها به صورت آگونیست نسبی یا آنتاگونیست استروژن عمل می‌کنند. این اثرات متفاوت معمولاً به علت تفاوت در رسپتورهای موجود در هر بافت است.

- **تاموکسیفون:** تاموکسیفون یک تعدیل کننده انتخابی گیرنده استروژن (SERMs) است.

- **کاربردهای بالینی:** همانگونه که گفته شده داروهای SERM در بعضی از بافت‌های آگونیست استروژن و در برخی دیگر آنتاگونیست استروژن هستند.

- ۱- در درمان سرطان پستان، تاموکسی فن به عنوان آنتاگونیست رسپتور استروژن عمل می‌کند. در زنان با ریسک بسیار بالا برای سرطان پستان، مصرف پروفیلاکتیک تاموکسی فن، بروز کانسر پستان را کاهش می‌دهد.
- ۲- تاموکسی فن در استخوان بیشتر اثر آگونیستی دارد، لذا از ایجاد استئوپروز در زنان بائسه جلوگیری می‌کند.

## ● عوارض جانبی

- ۱- هیپرپلازی اندومتر و افزایش ریسک سرطان اندومتر (اثر آگونیستی)
- ۲- گرگفتگی (اثر آنتاگونیستی)
- ۳- افزایش ریسک تروموبوز وریدی (اثر آگونیستی)

ج) کاهش خطر اختلالات خونریزی دهنده مانند DVT

د) افزایش سودمندی‌های متابولیک داروی استروژنی در استخوان

الف ب ج د

## داروهای ضد حاملگی هورمونی

- ا نوع: داروهای ضد حاملگی هورمونی به صورت قرص‌های خوارکی، داروهای تزریقی طولانی اثر، ایمپلنت‌های زیرپوستی، پیچ‌های ترانس درمال، حلقه‌های واژینال و ابزارهای داخل رحمی (IUDs) وجود دارد.

- **قرص‌های ضد حاملگی خوارکی:** قرص‌های ضد حاملگی خوارکی ۳ نوع هستند:

- ۱- انواع منوفازیک: این قرص‌ها حاوی ترکیب استروژن - پروژستین با دوز ثابت در طول چرخه قاعدگی هستند.
- ۲- فروارده‌های ترکیبی: دوفازی، سه‌فازی و یا چهارفازی بوده که در آنها دوز استروژن یا پروژستین یا هر دو در طول ماه متغیر است (جهت تشابه به تغییرات هورمونی چرخه قاعدگی)
- ۳- فروارده‌های حاوی پروژستین تنها

- **داروهای ضد حاملگی اورژانسی:** روش‌های جلوگیری بعد از مقاربت که به آنها جلوگیری اورژانسی نیز گفته می‌شود، اگر در عرض ۷۲ ساعت بعد از نزدیکی استفاده شوند، مؤثر خواهد بود. قرص خوارکی شامل یک پروژستین تنها (L- نورسترول)، استروژن تنها یا ترکیبی از استروژن و پروژسترون هستند. اگر پروژستین تنها استفاده شود عوارض جانبی کمتری خواهد داشت.

- **مکانیسم عمل:** قرص‌های ضد حاملگی ترکیبی با مکانیسم‌های زیر از حاملگی جلوگیری می‌کنند:

- ۱- جلوگیری از تخمک‌گذاری (مکانیسم اولیه و مهم تر)
- ۲- اثر بر روی غدد موکوسی سرویکس، رحم، لوله‌ها و اندومتر جهت کاهش لفاح و کاشت
- ۳- داروهای فقط پروژستینی همیشه موجب مهار تخمک‌گذاری نمی‌شوند و ممکن است از طریق سایر مکانیسم‌ها اثر کنند.
- ۴- اگر داروهای ضد حاملگی اورژانسی قبل از LH Surge تجویز شوند، از تخمک‌گذاری جلوگیری می‌کنند. این داروها همچنین بر روی موکوس سرویکس، عملکرد لوله‌ها و پوشش اندومتر اثر می‌کنند.

- **سایر کاربردها:** داروهای ضد حاملگی ترکیبی در موارد زیر هم به کار برده می‌شوند:
- ۱- زنان جوان مبتلا به هیپوگنادیسم اولیه جهت پیشگیری از کمبود استروژن

- ۲- درمان آکنه، هیرسوتیسم، دیسمنوره و اندومتریوز

- **مزایا:** مزایای OCP‌ها، عبارتند از:

- ۱- کاهش کیست تخدمان

- ۲- کاهش کانسروتخدمان و اندومتر

- ۳- کاهش بیماری‌های خوش خیم پستان

- ۴- کاهش بیماری‌های التهابی لگن (PID)

- ۵- کاهش حاملگی اکتوپیک

- ۶- کاهش آنمی فقر آهن

- ۷- کاهش آرتربیت روماتوئید



## مهارکننده‌های سنتز

■ **مهارکننده‌های آروماتاز آنژیمی** است که برای سنتز استروژن لازم است. این داروها جهت درمان کانسر پستان به کار می‌روند.

● **مهار رقباتی آروماتاز آناستروژول و لتروژول** مهارکننده رقباتی غیراستروئیدی آروماتاز هستند.

● **مهار غیرقابل بازگشت آروماتاز اگزمستان** یک مهارکننده غیرقابل برگشت آروماتاز است.

■ **داناژول**: داناژول، آنژیم‌های سیتوکروم P450 را که در تولید استروئیدهای گنادی دخالت دارند مهار می‌کند؛ داناژول همچنین یک آگونیست نسبی ضعیف رسپتور پروژستین، آندروژن و گلوكورتیکوئید است.

● **کاربرد بالینی**: داناژول در درمان اندومتریوز و بیماری فیبروکیستیک پستان به کار می‌رود.

■ **مثال** داروی مهارکننده انتخابی آروماتاز که در تومورهای پستان مقاوم فارماکولوژی (PHD)

به تاموکسیفن مفید است، چیست؟

- (الف) کلومیفن
- (ب) داناژول
- (ج) آناستروژول
- (د) گانیرلیکس

د ج ب الف



## آنتاگونیست‌ها و آنالوگ‌های GnRH

■ **آگونیست‌های GnRH**: لوپرولید

● **مکانیسم عمل**: تجویز مداوم آگونیست‌های GnRH (لوپرولید) ترشح گنادوتروپین را سرکوب کرده و تولید استروژن و پروژسترون از تخدمان را مهار می‌کند.

● **کاربردهای بالینی**

۱- کنترل هیپراستیمولیشن تخدمان

۲- درمان بلوغ زودرس کودکان

۳- درمان کوتاه‌مدت (کمتر از ۶ ماه) آندومتریوز و لیومیوم رحمی

● **توجه** در زنان یائسنه درمان بیشتر از ۶ ماه موجب کاهش دانسیته استخوان می‌شود.

■ **آنتاگونیست‌های GnRH**: گانیرلیکس و سترورلیکس، آنتاگونیست رسپتور GnRH هستند.

● **کاربرد بالینی**: این داروها به منظور کنترل هیپراستیمولیشن تخدمان به کاربرده می‌شوند.



## آنٹیپروژستین

■ **میفه پریستون (RU-486)**: آنتاگونیست استروئیدی فعال خوارکی پروژسترون و گلوكورتیکوئیدهای است.

● **کاربردهای بالینی**

۱- کاربرد اصلی این دارو سقط جنین در اوایل حاملگی است (تا ۴۹ روز پس از LMP).

۲- ترکیب میفه پریستون و میزوپروستول (آنالوگ پروستاگلندین E) جهت سقط در اوایل حاملگی به کار می‌رود که احتمال سقط را تا ۹۵٪ می‌رساند.

■ **نکته** تورمیفن از لحاظ ساختاری مانند تاموکسیفن بوده و خصوصیات، اندیکاسیون‌ها و عوارض مشابهی دارد.

### رالوکسیفن

● **اثرات و کاربردهای بالینی**

۱- رالوکسیفن به علت اثر آگونیستی نسبی بروی استخوان برای پیشگیری و درمان استئوپروژن در زنان یائسنه تأیید شده است.

۲- رالوکسیفن (مانند تاموکسیفن) اثر آنتاگونیستی در بافت پستان داشته و بروز سرطان پستان در افراد با ریسک بالا را کاهش می‌دهد.

۳- برخلاف تاموکسیفن، رالوکسیفن هیچ اثری استروژنی بر بافت اندومتر ندارد.

### عوارض جانبی

۱- گرگرفتگی (اثر آنتاگونیستی)

۲- افزایش ریسک ترومبوز وریدی (اثر آگونیستی)

■ **بازدوکسیفن**: بازدوکسیفن یک SERM جدید بوده که در ترکیب با استروژن کنثوگ برای درمان علائم یائسگی و پیشگیری از استئوپروژن یائسگی تأیید شده است.

■ **کلومیفن**: آگونیست نسبی رسپتور استروژن است.

● **کاربرد بالینی**: این دارو در زنانی که قادر به تخمک‌گذاری نیستند موجب القاء تخمک‌گذاری شده و در نتیجه احتمال حاملگی را افزایش می‌دهد.

● **مکانیسم عمل**: کلومیفن، رسپتورهای استروژن را در هیپوفیز بلوک نموده و با کاهش فیدبک منفی، میزان LH و FSH را افزایش می‌دهد. افزایش این گنادوتروپین‌ها، تخمک‌گذاری را تحریک می‌کند.

■ **مثال** ویژگی منحصر به فرد داروهای SERM کدام است؟

(پوتست کانزونگ - ترور)

(الف) در بعضی از بافت‌های عناوan آگونیست و در سایر بافت‌های عناوan آنتاگونیست عمل می‌کنند.

(ب) یک رسپتور اختصاصی را در غشاء سلولی فعال می‌کنند.

(ج) آنژیم آروماتاز را مهار می‌کنند.

(د) فعالیت آگونیستی استروژنی و پروژستینی دارد

الف (ب) (ج) د

■ **مثال** کدام داروی زیر برای تحریک تخمک‌گذاری تجویز می‌شود؟

(پرانترنی - اسفند ۷۸)

(الف) تاموکسیفن

(ب) میفه پریستون

(د) ریلاکسین

(ج) کلومیفن

الف (ب) (ج) د

## آنتاگونیست‌های خالص رسپتور استروژن

■ **فولوسترات**: فولوسترات (Fulvestrant)، آنتاگونیست خالص رسپتور استروژن در تمام بافت‌ها است.

● **کاربرد بالینی**: این دارو در درمان کانسر پستان مقاوم به تاموکسیفن به کار می‌رود.

**مثال** میقه‌پریستون از طریق کدامیک از موارد زیر عمل می‌کند؟  
(PHD فارماکولوژی)

- الف) بلوک گیرنده‌های پروژترون      ب) مهار کردن گیرنده‌های استروژن  
ج) بلوک گیرنده‌های آندروژن      د) مهار آنزیم آروماتاز

الف      ب      ج      د

## آندروژن‌ها

■ **تولید:** تستوسترون و آندروژن‌های واپسیتی در بیضه، آدرنال و به میزان کمی در تخدمان ساخته می‌شوند. تستوسترون از پروژترون و دی‌هیدروآپی آندروسترون (DHEA) ساخته می‌شود.

■ **انتقال:** در پلاسما، تستوسترون به گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی (SHBG) متصل شده و انتقال می‌یابد.

■ **شکل فعال تستوسترون:** تستوسترون در بسیاری از ارگان‌ها (مثل پروستات) به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل شده که شکل فعال تستوسترون در بافت‌ها است.

■ **متابولیسم:** به علت متابولیسم سریع کبدی، تستوسترون خوارکی اثر اندرکی دارد؛ لذا برای تجویز تستوسترون از فراورده‌های تزریقی یا پیچ‌های پوستی استفاده می‌شود. هم اکنون انواع خوارکی فعال نیز وجود دارند.

■ **آندروژن‌های آنابولیک:** گروهی از آندروژن با هدف افزایش اثرات آنابولیک و بدون فعالیت آندروژنیک تولید شده‌اند که به آنها آندروژن‌های آنابولیک گفته می‌شود، دو مورد از آندروژن‌های سنتتیک آنابولیک، عبارتند از:

۱- اکساندرولون

۲- استانوزولول

■ **مکانیسم عمل:** مانند سایر هورمون‌های استروئیدی، آندروژن‌ها وارد سلول شده و به ریپتورهای سیتوزولی متصل شده و وارد هسته می‌گردند.

### اثرات

۱- تستوسترون برای تکامل طبیعی جنین و نوزاد پسروضوری بوده و عامل تغییرات عده دوران بلوغ در جنس مذکور است. تغییرات مردانه دوران بلوغ که تحت تأثیر تستوسترون ایجاد می‌شوند، عبارتند از: بزرگی پیس و حنجره، تکامل استخوان‌های صورت، رشد موهای صورت، آلت و زیر بغل، تیزگی پوست و بزرگی توده عضلانی

۲- پس از بلوغ، تستوسترون برای حفظ صفات ثانویه جنسی، باروری و میل جنسی، ضروری است.

۳- تستوسترون بر روی سلول‌های مو نیز اثر گذاشته و موجب ریزش مو با الگوی مردانه می‌شود.

۴- تستوسترون اثرات آنابولیک نیز دارد که شامل افزایش سایز و قدرت عضلات و افزایش تولید گلbulول‌های قرمز خون هستند.

۵- تستوسترون موجب کاهش دفع نیتروژن اوره می‌شود.

۶- تستوسترون در حفظ تراکم طبیعی استخوان نیز مفید است.

### کاربردهای بالینی

● **هیپوگنادیسم:** کاربرد اصلی بالینی آندروژن‌ها، در بیماران مبتلا هیپوگنادیسم است.

جدول ۲۰-۱. کاربردهای اصلی هورمون‌های گنادی و آنتاگونیست‌های آنها



استروژن کنژوگه، اتینیل استرادیول، استرهای استرادیول	هیپوگنادیسم در زنان
جزء استروژنی: استروژن کنژوگه، استرادیول، استرون، استربول	درمان جایگزینی هورمونی (HRT)
جزء پروژستینی: پروژترون، مدروكسی پروژترون استات	
ترکیبی: اتینیل استرادیول یا مسترالول به همراه پروژستین تنهایا؛ نورتیندرون یا نورژسترون مدروكسی پروژسترون عضلانی Norelgestromin به صورت پیچ‌های هفتگی اتینیل استرادیول و Etonogestrel به صورت رینگ و ازیانل ماهانه IUD-L-نورژسترون به صورت Etonogestrel به شکل ایمپلنت	ضدحامگی‌های تزریقی
ترکیبی	ضدبارداری‌های بعد از مقاربت
استروژن کنژوگه، اتینیل استرادیول، GnRH، مدروكسی پروژسترون استات تزریقی کلومفین، hMG و hCG، آنالوگ پروژسترون، برومکریپتین	دیسمنوره مقاوم یا خونریزی رحمی
میقه‌پریستون (RU 486) و میزوپرستول	القاء سقط
ضدحامگی خوارکی، مدروكسی پروژسترون استات تزریقی، GnRH، دنازول تاموکسی‌芬، مهارکننده‌های آروماتاز (آناستروژول)	اندومتریوز
استروژن کنژوگه، استرادیول، رالوکسی芬 تستوسترون، متیل تستوسترون، فلوکسیسترون	کانسپستان
اکساندرولون، استانوزولول	استئوپرور بعد از یائسگی
کارسینوم پروستات آنابولیک پروتین	هیپوگنادیسم در مردان
آگنیست GnRH، آنتاگونیست ریپستور (فلوتامید)	هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH)
ضدحامگی ترکیبی، اسپیرنولاکتون، GnRH فلوتامید، آگنیست	هیرسوتیسم

### عوارض جانبی

- شایعترین عارضه جانبی آن عدم ایجاد سقط کامل است.
- عوارض جانبی میزوپرستول عبارتند از: تهوع، استفراغ و اسهال به همراه عوارض دفع محصولات حاملگی (کرامپ و خونریزی) همراه ندرت در بیمارانی که از میقه‌پریستون و میزوپرستول جهت سقط استفاده می‌کنند، عفونت‌های غیرمعمول (مثل کلستربیدیوم سوردلی) رخ می‌دهد که می‌توانند موجب عفونت شدید، سپسیس و حتی مرگ شوند.



## آناتاگونیست‌ها و آنالوگ‌های GnRH

### آناتاگونیست‌های GnRH

● **آنواع:** لوپرولید، آنالوگ GnRH است.

● **مکانیسم عمل:** لوپرولید و سایر آناتاگونیست‌های GnRH با کاهش گندوتروپین‌ها بوریزه LH، موجب کاهش تستوسترون می‌شوند.

● **کاربرد بالینی:** این داروها در درمان سرطان پروستات استفاده می‌شوند. لوپرولید سبب کاهش LH و متعاقباً کاهش تستوسترون می‌شود، لذا از لوپرولید به همراه فلوتامید در هفته اول (برای جلوگیری از افزایش ناگهانی سنتز تستوسترون در اثر عملکرد آناتاگونیستی GnRH) برای درمان کانسر پروستات استفاده می‌شود.

### آناتاگونیست‌های GnRH

● **آنواع:** آبارلیکس و دگارلیکس آناتاگونیست‌های رسپتور GnRH هستند.

● **کاربرد بالینی:** این داروها برای درمان کانسر پروستات پیشفرفت مورد تأیید قرار گرفته‌اند.



## مهارکننده‌های ۵ آلفا - دودکتاز

● **فیناستراید:** فیناستراید، مهارکننده ۵ آلفا - دودکتاز است.

● **مکانیسم عمل:** ۵ آلفا - دودکتاز، تستوسترون را به دی‌هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می‌کند و بعضی از بافت‌ها به ویژه سلول‌های پروستات و فولیکول‌های مو به DHT بیشتر از تستوسترون حساس هستند.

● **عوارض جانبی:** به علت عدم تداخل فیناستراید با عملکرد تستوسترون، کمتر از سایر آناتریک‌های موجب ناتوانی جنسی، ناباروری و اختلال در لبیدو می‌شود.

● **کاربرد بالینی:** کاربردهای فیناستراید، عبارتند از:

۱- درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات (BPH)

۲- با دوز پائین جهت پیشگیری از ریزش مو با الگوی مردانه

● **دودکتاز:** دودکتاز استراید یک مهارکننده جدید ۵ آلفا - دودکتاز بوده که نیمه عمر بیشتری نسبت به فیناستراید دارد.

● **مثال کدامیک از داروهای زیر از طریق مهار آنژیم «۵ آلفا - دودکتاز»،**

مانع تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون می‌شود؟

(پرانتزی میان دوره - دی ۹۷)

ب) سیپروتیرون

الف) فلوتامید

د) فیناستراید

ج) کتوکونازول

الف ب ج د



## مهارکننده‌های تولید استروئید

### کتوکونازول

● **مکانیسم عمل:** کتوکونازول یک داروی ضدقارچ بوده که تولید استروئیدهای گندانی و آدرنال را مهار می‌کند.

● **کاربرد بالینی:** این دارو در مبتلایان به تومورهای متاستاتیک پروستات پاسخ‌دهنده به استروئید جهت سرکوب استروئیدهای آدرنال، مورد استفاده قرار می‌گیرد.

### تحریک تولید گلبول قرمز

در بعضی از آنماهی‌ها به کار برده می‌شوند.

● **افزایش وزن:** آندروژن‌ها برای افزایش وزن در مبتلایان به سندروم‌های تحلیل بزنده مانند ایدز به کار می‌روند.

### عوارض

۱- در زنان، آندروژن‌ها موجب عوارض زیر می‌شوند:

الف) ویریلیزاسیون: هیرسوتیسم، بزرگی کلیتوریس و کلفت شدن صدا

ب) اختلالات قاعده‌گی

۲- در مردان، مصرف دوزهای بالا آندروژن در مردان سبب فمینیزاسیون (ژنیکوماستی)، کوچک شدن بیضه‌ها و ناباروری می‌شود. این عوارض به علت مهار فیزیکی هیپوفیز و تبدیل بخشی از آندروژن‌های اگزوزن به استروژن رخ می‌دهد.

۳- استروئیدهای آتابولیک در هردو جنس موجب زردی کلستاتیک، افزایش آنژیم‌های کبدی و احتمالاً کارسینوم هپاتوسلولار می‌شوند.

۴- در زنانی که در دوران حاملگی آندروژن اگزوزن مصرف می‌کنند در جنین مؤثر صفات مردانه در دستگاه تناسلی شان ایجاد می‌شود.

● **مثال** مصرف دوز بالای آندروژن‌ها کدام عارضه را ایجاد نمی‌کند؟

(پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) زردی کلستاتیک

ب) افزایش فشار خون

ج) ژنیکوماستی

د) صفات ثانویه مردانه در زنان

الف ب ج د

## آناتی آندروژن‌ها

کاهش اثرات آندروژن، یکی از روش‌های مهم درمان بیماری‌های خوش خیم و بد خیم پروستات، بلوغ زودرس، ریزش مو و هیرسوتیسم است.

## مهارکننده‌های رسپتور آندروژن

● **آنواع:** فلوتامید، بیکالوتامید، نیلوتامید و انزالوتامید

● **مکانیسم عمل:** این داروها، آناتاگونیست رقابتی غیراستروئیدی رسپتور آندروژن هستند.

● **اثرات و کاربرد بالینی:** این داروها اثر آندروژن‌های آندروژن را در بیماران مبتلا به سرطان پروستات (پیشفرته) کاهش می‌دهند.

● **عوارض جانبی:** ژنیکوماستی، گرگفتگی، ناتوانی جنسی و هپاتوتوكسیسیتی (در بیکالوتامید و نیلوتامید، هپاتوتوكسیسیتی کمتر است).

● **نکته:** اسپیرونولاکتون (دیورتیک نگهدارنده پتاسیم) به علت مهار گیرنده‌های آندروژنی در درمان هیرسوتیسم زنان به کار برده می‌شود.

● **مثال** کدام دارو با مهار گیرنده‌های آندروژنی در درمان کارسینوم پروستات به کار می‌رود؟

(پرانتزی اسفند ۹۷ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

الف) لوپرولید

ب) فلوتامید

د) کتوکونازول

الف ب ج د

PLUS

Next Level

## یادم باشد که

## GUIDELINE &amp; BOOK REVIEW

- ۱- اتینیل استرایدیول یک استروژن مصنوعی بوده که در اغلب OCP‌ها به کار برده می‌شود.
- ۲- داروهای ضدحملگی دارای استروژن، ریسک میگرن را بالا می‌برند.
- ۳- مصرف دی اتیل استیل بستروول (DES) در زنان حامله کنتراندیکه است چرا که موجب نازابی و کانسروژن در نوزادان مؤنث می‌شود.
- ۴- مdroکسی پروژسترون استات با دوز بالای عضلانی، تخدمان‌ها را به مدت ۳ ماه سرکوب می‌کند و در درمان اندومتریوز به کار می‌رود.
- ۵- ویژگی منحصر به فرد داروهای SERM (تاموکسیفن و رالوکسیفن) این است که در بعضی از بافت‌ها آگونیست استروژن در برخی از بافت‌ها آنتاگونیست استروژن هستند.
- ۶- تاموکسیفن در درمان و جلوگیری از عود کانسروپستان مفید است.
- ۷- استروژن‌های کثیف و رالوکسیفن موجب افزایش تراکم استخوان و پیشگیری از استئوپروز می‌شوند. در افراد دارای ساقه فامیلیال کانسروپستان، رالوکسیفن برآگونیست‌های استروژن، ارجحیت دارد، چرا که ریسک کانسروپستان را بالا نمی‌برد و حتی کم می‌کند.
- ۸- استفاده از دوز بالای استروئیدهای آنابولیک در مردان، ریسک زردی کلستاتیک و افزایش ترانس آمینازهای کبدی را بالا می‌برد.
- ۹- عوامل آنتی آندروژنی جهت درمان کانسروپروستات متابستاتیک استفاده می‌شوند. فلوتاماید، آنتاگونیست رقابتی ریپتور آندروژن بود که در همراهی با آگونیست‌های GnRH در مبتلایان به کانسروپروستات به کار برده می‌شود.
- ۱۰- فیناسترید یک مهارکننده ۵-آلfa-ردوکتاز بوده که با کاهش تولید دی هیدروتستوسترون در پیشگیری از طاسی مردانه مؤثر است.

یادداشت...:

## ضدبارداری‌های خوراکی ترکیبی

کاربرد بالینی: OCP در زنان مبتلا به هیرسوتیسم ناشی از آندروژن، استفاده می‌شود.

مکانیسم عمل: استروژن این داروهای تولید گلوبولین متصل به هورمون‌های جنسی (SHBG) را در کبد افزایش داده و موجب کاهش آندروژن آزاد در خون می‌شوند.

مثال کدام داروی زیر با مهار آنزیم ۵-آلfa-ردوکتاز باعث کاهش اثرات آندروژن‌ها (DHT) می‌گردد؟

- (الف) Finasteride  
(ب) Spironolactone  
(ج) Mifepristone  
(د) Flutamide

الف ب ج د

مثال مکانیسم اثر فیناسترید در درمان هیپرترووفی خوش خیم بروستات (BPH) کدام است؟

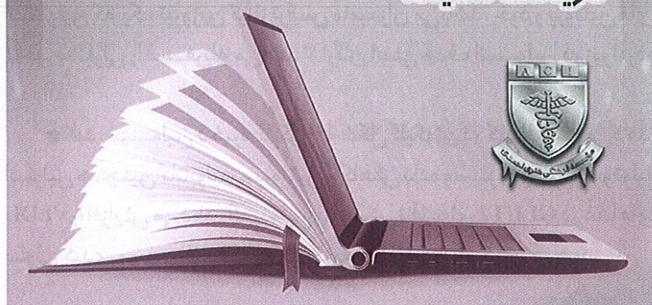
- (الف) مهار آنزیم ۵-آلfa-ردوکتاز  
(ب) افزایش میزان استروژن  
(ج) مهار ساخت تستوسترون  
(د) اثر آنتاگونیستی بر گیرنده‌های تستوسترون

الف ب ج د

## کتاب‌های صوتی و الکترونیکی (Ebook)

خدمتی دیگر

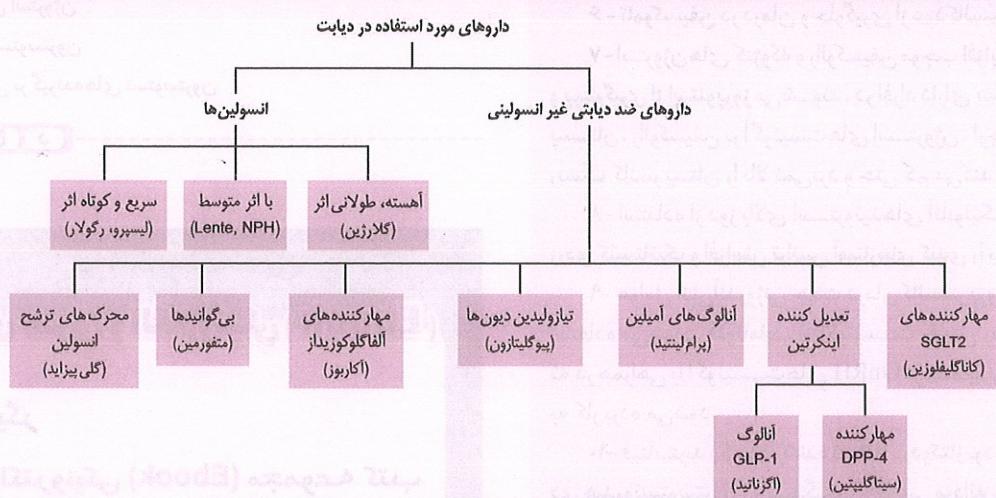
نسخه الکترونیکی (Ebook) مجموعه کتب مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی و کتاب‌های صوتی در سایت مؤسسه و طاقچه عرضه گردیده است. افرادی که تمایل دارند، می‌توانند نسخه الکترونیکی کتاب‌ها (Ebook) و کتاب‌های صوتی را با قیمت مناسب تری دریافت نمایند.



## آنالیز آماری سوالات فصل ۲۱

- درصد سوالات فصل ۲۱ در ۲۰ سال اخیر: ۵/۲۳٪
- مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):
  - ۱- بی‌گوانیدها (اندیکاسیون‌ها و عوارض جانبی)، ۲- انواع انسولین براساس طول مدت اثر، ۳- اندیکاسیون‌ها و عوارض جانبی داروهای ضد دیابت

## Preview



## انسولین

■ **فیزیولوژی:** انسولین از پروانسولین ساخته می‌شود. پروانسولین شکسته شده و به انسولین و پیپتید-C تبدیل می‌شود. پروانسولین، اثر هیپرگلیسمیک خفیف دارد ولی پیپتید-C، عملکرد فیزیولوژیکی ندارد.

■ **اثرات:** انسولین اثرات مهمی در تمام بافت‌های بدن دارد. رسپتور انسولین که یک تیروزین کیناز ترانس مامبران می‌باشد، خود و پروتئین‌های داخل سلولی را فسفریله می‌کند. ارگان اصلی هدف انسولین در زیرآورده شده‌اند:

● **کبد:** انسولین ذخیره گلوکز را به شکل گلیکوژن در کبد افزایش می‌دهد. انسولین همچنین کاتابولیسم پروتئین را کاهش داده و سنتز تری‌کلیسرید و تولید VLDL را افزایش می‌دهد. انسولین با افزایش ناقل‌های GLUT2 در غشاهای سلولی کبدی موجب افزایش ورود گلوکز به کبد و تولید گلیکوژن می‌شود.

## هورمون‌های پانکراس و دیابت

■ **هورمون‌های آندوکرین پانکراس:** سلول‌های آندوکرین جزایر لانگرهانس پانکراس، هورمون‌های متعددی تولید می‌کنند که عبارتند از:

۱- انسولین: هورمون آنابولیک (B) یا سلول‌های بتا)

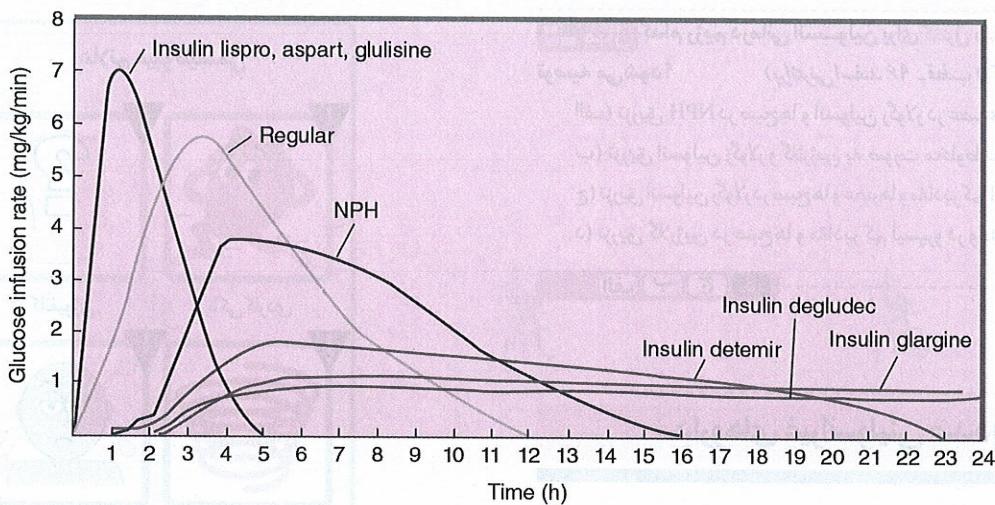
۲- گلوکاگون: فاکتور هیپرگلیسمیک (A) یا سلول‌های آلفا)

۳- آمیلین: تعدل کننده اشتها (سلول‌های بتا)

۴- سوماتواستاتین: مهارکننده سکرتین (سلول‌های دلتا)

۵- پلی‌پیپتید پانکراس: تسهیل کننده هضم غذا (سلول‌های F)

■ **دیابت:** شایع‌ترین بیماری پانکراس که به درمان دارویی نیاز دارد، دیابت است. دیابت با انسولین و داروهای خوراکی پائین‌آورنده قند خون درمان می‌شود.



شکل ۲۱-۱. شدت و مدت اثر انسولین‌های گوناگون

■ **انسولین متوسط‌الاثر:** انسولین NPH، ترکیبی از انسولین رگولار و پروتامین و روی بوده که موجب تأخیر در شروع اثر و پیک اثر می‌شود.

● **کاربرد بالینی:** انسولین NPH غالباً با انسولین رگولار و انسولین سریع‌الاثر، ترکیب می‌شود.

■ **انسولین طولانی اثر:** انواع اصلاح شده انسولین انسانی هستند و موجب می‌شوند انسولین پایه به مدت ۲۰ ساعت بدون رسیدن به پیک تأمین شود. انسولین‌های طولانی اثر معمولاً در هنگام صحبت تجویز می‌گردند.

#### انواع

۱- انسولین گلارزین

۲- انسولین دتمیر (Detemir)

۳- انسولین دگلودک (Degludec)

● **کاربرد بالینی:** انسولین‌های طولانی اثر موجب کمک به کنترل گلوکز پایه بدون ایجاد هیپوگلیسمی می‌شوند.

● **کنترل دقیق گلوکز (Tight Control):** کنترل دقیق گلوکز به کمک تجویز مقادیر اندک انسولین طولانی اثر (مثل انسولین گلارزین) در هنگام صحبت و انسولین کوتاه‌اثر (مثل انسولین لیسپرو) هنگام صرف غذا صورت می‌گیرد. کنترل غیردقیق به کمک دو تزریق انسولین متوسط‌الاثر در روز انجام می‌شود.

#### عارض انسولین

● **هیپوگلیسمی:** شایع‌ترین عارضه انسولین، هیپوگلیسمی بوده که ممکن است موجب آسیب مغزی شود. افراد زیر بیشتر در معرض هیپوگلیسمی هستند:

۱- افراد مبتلا به بیماری کلیوی پیش‌رفته

۲- افراد مُسن

۳- کودکان زیر ۷ سال

● **درمان:** در صورت بروز هیپوگلیسمی، تجویز فوری گلوکز (قند یا آب نبات خوراکی یا گلوکز وریدی) یا تزریق عضلانی گلوکاگون، ضروری است.

● **عارض ایمنولوژیک:** شایع‌ترین عارضه ایمنولوژیک، تولید آنتی‌بادی برعلیه انسولین بوده که موجب مقاومت به انسولین یا واکنش‌های آلرژیک می‌شود (شکل ۲۱-۲).

● **عضلات اسکلتی:** انسولین موجب تحریک سنتز گلیکوژن و پروتئین می‌شود. اثرات انسولین در عضلات اسکلتی ناشی از افزایش ناقل‌های GLUT4 است.

● **بافت چربی:** اثرات انسولین در بافت چربی به قرار زیر است:

۱- انسولین با فعال کردن لیپوپروتئین لیپاز، موجب تسهیل ذخیره‌سازی تری‌گلیسیرید می‌شود.

۲- انسولین از طریق ناقل GLUT4، انتقال گلوکز به سلول‌های افزایش می‌دهد.

۳- انسولین، لیپوولیز داخل سلول را کاهش می‌دهد.

● **انواع انسولین:** انسولین انسانی توسط تکنولوژی DNA نوترکیب باکتریایی ساخته می‌شود و براساس زمان شروع اثر و طول مدت اثر ۴ نوع مختلف دارد. انواع انسولین در زیر توضیح داده شده‌اند (شکل ۲۱-۱):

■ **انسولین سریع‌الاثر:** این انسولین‌ها سریع اثر نموده و سریعاً به پیک فعالیت خود می‌رسند. انسولین‌های سریع‌الاثر، گلوکز بعد از غذا (Postprandial) را کنترل می‌کنند.

● **انواع تزریقی:** سه نوع آنالوگ تزریقی این انسولین‌ها، عبارتند از:

۱- انسولین لیسپرو

۲- انسولین آسپارت

۳- انسولین گلولیزین

#### کاربردهای بالینی

۱- انسولین‌های سریع‌الاثر بلافاصله قبل از غذای تجویز می‌شوند و همچنین جهت انفوژیون مداوم زیرجلدی مناسب هستند.

۲- انسولین‌های سریع‌الاثر جهت درمان اورژانسی کتوواسیدوز دیابتی غیرعارضه دار، به کار برده می‌شوند.

■ **انسولین کوتاه‌اثر:** انسولین رگولار در این گروه قرار دارد. قبل از ایجاد انسولین سریع‌الاثر، این نوع انسولین جهت کنترل گلوکز بعد از غذا به کار می‌رفت ولیکن باید یک ساعت یا بیشتر قبل از غذا تجویز شود.

#### کاربردهای بالینی

۱- در اورژانس‌های دیابت مانند کتوواسید دیابتی به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود.

۲- در مصرف روتین روزانه به تنها یک یا در ترکیب با انسولین متوسط‌الاثر یا طولانی اثر به شکل زیر جلدی مصرف می‌گردد.

**مثال** کدام رژیم درمانی انسولین برای کنترل شدید قندخون (Tight) توصیه می‌شود؟  
(پرانتزی اسفند ۹۶ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

- الف) تزریق NPH در صبح‌ها و انسولین رگولار در عصرها  
ب) تزریق انسولین رگولار و گلارژین به صورت مخلوط در عصرها  
ج) تزریق انسولین رگولار در صبح‌ها و عصرها و مقادیر کم NPH در عده‌های غذایی  
د) تزریق گلارژین در صبح‌ها و مقادیر کم لیسپرو در عده‌های غذایی

الف ب ج د

## داروهای غیرانسولینی ضد دیابت

داروهایی که در درمان دیابت نوع ۲ به کار می‌روند در ۶ دسته زیر تقسیم‌بندی می‌شوند (شکل ۲۱-۳):

- ۱- تحریک‌کننده‌های ترشح انسولین
- ۲- گوانیدها (متفورمین)
- ۳- تیازولیدین دیون‌ها
- ۴- اینکرتین‌ها
- ۵- مهارکننده‌های آلفا - گلوکوزیداز
- ۶- مهارکننده‌های بازجذب کلیوی گلوکز (SGLT2)

## حرکت‌های ترشح انسولین

**مکانیسم عمل:** این داروها کانال‌های پتانسیمی سلول‌های  $\beta$  پانکرکتی را می‌بندند و موجب تحریک ترشح انسولین می‌شوند. لذا این گروه در بیمارانی که فاقد سلول‌های  $\beta$  دارای عملکرد هستند (دیابت نوع ۱)، مؤثر نیستند.

**انواع:** اکثر داروهای این گروه، سولفونیل اوره است.

**سولفونیل اوره‌های قدیمی:** تولبوتامید، کلرپروپامید

**سولفونیل اوره‌های نسل دوم:** این گروه قوی‌تر بوده و شامل گلی‌بوراید، گلی‌پیزاید و گلی‌مپیرید هستند.

**ریاکلینید و ناتکلینید:** این داروها شروع اثر سریع و مدت اثر کوتاهی داشته و جهت کنترل گلوکز بعد از غذا به کار برد شده و باید دقیقاً قبل از غذا تجویز شوند.

۱- ریاگلینید (Repaglinide) که یک مگلیتینید است.

۲- ناتکلینید (Nateglinide) که یک مشتق D-فینیل آلانین است.

## عوارض

**هیپوگلیسیمی:** تحریک‌کننده‌های ترشح انسولین به ویژه آنها که قدرت بالایی دارند مانند گلیبوراید و گلی‌پیزاید می‌توانند موجب هیپوگلیسیمی شوند (۱۰٪ امتحانی). هرچند خطر هیپوگلیسیمی نسبت به مصرف انسولین کمتر است. سولفونیل اوره‌های قدیمی تر مانند تولبوتامید و کلرپروپامید به پروتئین‌های سرم متصل می‌شوند و داروهایی که جهت اتصال به پروتئین رقابت می‌کنند، ممکن است هیپوگلیسیمی آنها را تشدید نمایند.

**واکنش‌های آللرژیک:** این داروها گاهی موجب راش یا سایر واکنش‌های آللرژیک می‌شوند.

**افزایش وزن:** یکی از عوارض شایع این داروها، افزایش وزن است.



شکل ۲۱-۲. عوارض درمان با انسولین (توجه: لیپو دیستروفی عبارت است از آتروفی موضعی یا هیپرتروفی زیرجلدی بافت چربی در محل تزریق انسولین)

**توجه:** امروزه با استفاده از انسولین‌های انسانی نو ترکیب، عوارض اینمولوژیک ناشایع هستند.

**مثال** یک پسر ۱۳ ساله با **دیابت نوع ۱** و با **سرگیجه** به اورژانس آورده شده است. نتایج تست‌های آزمایشگاهی حاکی از **هیپرگلیسیمی شدید** است.

کدام دارو بهترین انتخاب برای کنترل سریع است؟ (پرانتزی - شهریور ۱۴۰۰)

- الف) انسولین رگولار  
ب) گلی‌بوراید  
ج) انسولین NPH  
د) انسولین گلارژین

الف ب ج د

**مثال** کدامیک از انواع انسولین را می‌توان به صورت داخل وریدی در بیمار مبتلا به کتواسیدوز دیابتیک تجویز نمود؟ (دستیاری - اردیبهشت ۱۴۰۱)

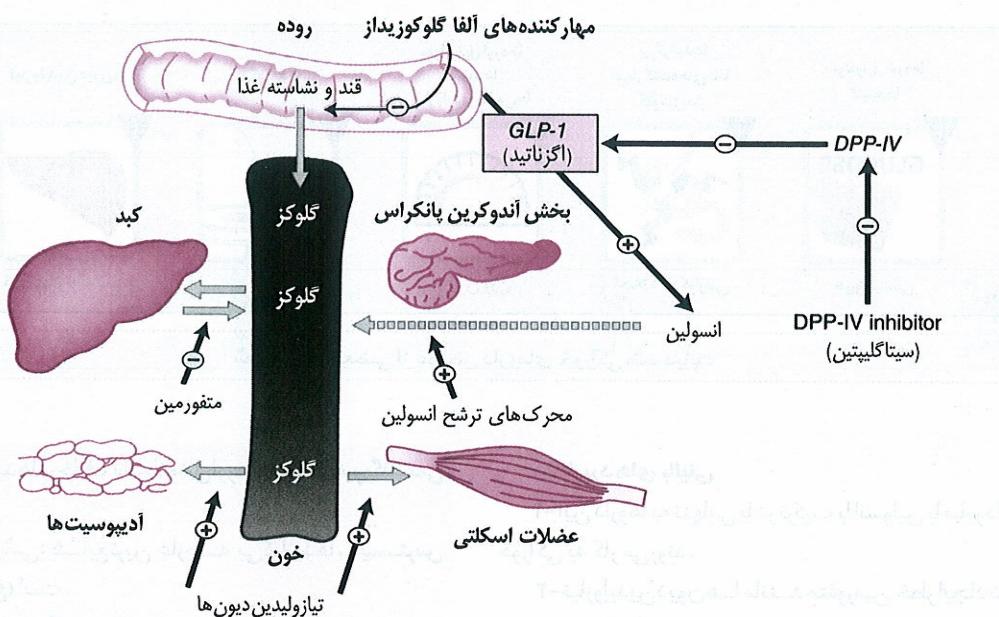
- الف) گلارژین  
ب) دنتیبر  
ج) NPH  
د) رگولار

الف ب ج د

**مثال** تجویز کدام فرآورده انسولینی می‌تواند در کنترل **غلظت پایه گلوکز خون** در طول شب‌نامه روز و بدون ایجاد **هیپوگلیسیمی** مؤثر باشد؟ (دستیاری - مرداد ۱۴۰۱)

- الف) گلارژین  
ب) لیسپرو  
ج) رگولار  
د) آسپارت

الف ب ج د



شکل ۲۱-۳. عملکردهای اصلی داروهایی که در درمان دیابت نوع ۲ به کار می‌روند.

**مثال احتمال بروز هیپوگلیسمی** به دنبال مصرف کدام داروی زیر در بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ بیشتر است؟ (پرانتزی میان دوره - آیان ۱۴۰۰)

- (الف) آکاربوز  
 (ب) دیازوکسید  
 (ج) گلی پیزاید  
 (د) متفورمین

**الف ب ج د**



### ب) گوآنیدها

■ انواع: داروی اصلی این گروه، متفورمین است. متفورمین گلوكز ناشتا و گلوكز بعد از غذا را کاهش می‌دهد.

### اثرات

- ۱- مهار گلوكوتئوزن کبدی و کلیوی
- ۲- تحیریک جذب گلوكز و گلیکولیز در بافت‌های محیطی
- ۳- آهسته کردن جذب گلوكز از دستگاه گوارش
- ۴- کاهش گلوكاگون پلاسمای

■ مکانیسم مولکولی: فعال شدن پروتئین کیناز توسط AMP موجب کاهش تولید گلوكز در کبد می‌شود.



### کاربردهای بالینی

۱- در بیماران با مقاومت به انسولین، متفورمین تولید انسولین آندوزن را کاهش و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد. این دارو موجب افزایش وزن نمی‌شود به همین دلیل به عنوان انتخاب اول در مبتلایان به دیابت نوع ۲ که اضافه وزن دارند، به کار برده می‌شود.

۲- متفورمین خطر ایجاد دیابت در بیماران High risk را کاهش می‌دهد.  
 ۳- متفورمین جهت حفظ باروری در زنان مبتلا به عدم تخمک‌گذاری ناشی از سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCO) که شواهدی از مقاومت به انسولین نیز دارند، به کار می‌رود (۱۰۰٪ امتحانی).

دارو	طول مدت اثر (ساعت)	محرك‌های ترشح انسولین
کلورپوپامید	۶ ساعت	تا ۶ ساعت
تولبوتاپامید	۱۲ ساعت	۱۲ تا ۲۴ ساعت
گلی میبرید	۱۰ ساعت	۱۰ تا ۱۲ ساعت
گلی پراپايد	۱۰ ساعت	۱۰ تا ۲۴ ساعت
رپاگلینید	۴ ساعت	۴ تا ۱۰ ساعت
ناتاگلینید	۴ ساعت	۴ تا ۶ ساعت
ب) گوآنیدها	۱۰ ساعت	۱۰ تا ۱۲ ساعت
متفورمین	۱۵ ساعت	۱۵ تا ۲۴ ساعت
تیازولیدین دیون‌ها	۱۰ ساعت	۱۰ تا ۱۲ ساعت
پیروگلیتاژون	۳ ساعت	۳ تا ۱۵ ساعت
روزگلیتاژون	۳ ساعت	۳ تا ۲۴ ساعت
مهارکننده‌های آلفا گلوكوزیداز	۳ ساعت	۳ تا ۱۵ ساعت
آکاربوز	۳ ساعت	۳ تا ۱۵ ساعت
میگلیتول	۸ ساعت	۸ تا ۱۴ ساعت
تعديل‌کننده اينکرتيين	۸ ساعت	۸ تا ۱۴ ساعت
سيتاگلبيپتين	۱۰ ساعت	۱۰ تا ۱۴ ساعت
مهارکننده‌های SGLT2	۱۰ ساعت	۱۰ تا ۱۴ ساعت
کاناگليفلوزین	۱۰ ساعت	۱۰ تا ۱۴ ساعت

**مثال** کدامیک از داروهای پائین آورنده قندخون با بستن کانال‌های پیاسیم در سلول‌های بتا پانکراس موجب افزایش آزاد شدن انسولین می‌شود؟ (پرانتزی میان دوره - دی ۹۹)

- (الف) متفورمین  
 (ب) گلوكاگون  
 (ج) آکاربوز  
 (د) گلی پیزاید

**الف ب ج د**



شکل ۲۱-۴. بعضی از عوارض داروهای خوراکی ضد دیابت

## ■ کاربردهای بالینی

- ۱- این داروها به تنها یا در ترکیب با انسولین یا سایر داروهای ضد دیابت خوراکی به کار می‌روند.
- ۲- تیازولیدین دیون‌ها مانند متفورمین خطر ایجاد دیابت در بیماران **High risk را کاهش می‌دهند.**
- ۳- پیوگلیتازون همچنین تری‌گلیسریدهارا کاهش و HDL را افزایش می‌دهد.

## ■ عوارض

● **هیپوگلیسمی:** اگر این داروها به تنها یا به کاربرده شوند، خطر ایجاد هیپوگلیسمی بسیار اندک است.

● **احتباس مایع:** تیازولیدین دیون‌ها می‌توانند موجب احتباس مایع شوند که خود را به صورت آنما خفیف و ادم نشان داده و ریسک نارسایی قلبی را افزایش می‌دهند.

● **انفارکتوس میوکارد:** روزیگلیتازون خطر انفارکتوس میوکارد را افزایش می‌دهد.

● **توكسیسیته کبدی:** تروگلیتازون به علت ریسک توكسیسیته کبدی از بازار دارویی بسیاری از کشورها خارج شده است. روزیگلیتازون و پیوگلیتازون، اختلال کبدی جدی ایجاد نمی‌کنند با این حال هنوز نیاز به مانیتورینگ آنزیم‌های کبدی دارند.

● **خطرشکستگی استخوان:** در زنانی که تیازولیدین دیون مصرف می‌کنند، خطر شکستگی استخوان‌ها افزایش می‌یابد.

■ **تداخلات دارویی:** پیوگلیتازون و تروگلیتازون فعالیت سیتوکروم P450 را القاء کرده می‌توانند سطح سرمی برخی داروها مانند **OCP** و سیکلوسپورین را کاهش دهند.

■ **مثال مصرف طولانی مدت کدامیک از داروهای ضد دیابت خوراکی، خطر شکستگی‌های استخوان را در زنان افزایش می‌دهد؟**  
(پرانتزی شهریور ۹۷- قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- الف) پیوگلیتازون  
ب) متفورمین  
ج) آکاربوز  
د) سیتاگلیپتین

الف ب ج د

الف ب ج د

● **مکانیسم عمل:** پیتید شبه گلوکagon نوع ۱ (GLP-1) عضوی از خانواده اینکرترین است که از سلول‌های آندوکرین اپی‌تیلیوم در پاسخ به غذا ترشح می‌شود. اینکرترین‌ها موجب اثرات زیر می‌شوند:

■ **عوارض:** بی‌گوانیدها برخلاف سولفونیل اوره‌ها موجب هیپوگلیسمی

نمی‌شوند.

● **دیسترس گوارشی:** شایع‌ترین عارضه بی‌گوانیدها، دیسترس گوارشی (تهوع و استفراغ) است.

● **اسیدوز لاتکتیک:** بی‌گوانیدها (متفورمین) می‌توانند موجب اسیدوز لاتکتیک (به ویژه در مبتلایان به بیماری‌های کلیوی و کبدی، الکلیسم، آنکوسی بافتی و بیماری‌های مزمن قلبی - ریوی) شوند.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر علاوه بر کاهش قندخون در افراد دیابتی در بیماران مقاوم به انسولین و مبتلا به سندروم تخدان پلی‌کیستیک نیز اثربخشی درمانی دارد؟

- الف) آکاربوز  
ب) ریاگلینید  
ج) متفورمین  
د) گلیبوراید

الف ب ج د

■ **مثال** تجویز متفورمین در بیمار دیابتیک و مبتلا به نارسایی کلیوی، کدام عارضه را به دنبال خواهد داشت؟

- (پرانتزی اسفند ۹۷ - سوال مشترک تمام قطب‌ها)  
الف) افزایش وزن  
ب) اسیدوز لاتکتیک  
ج) نارسایی کبد  
د) هیپوگلیسمی

الف ب ج د

## تیازولیدین دیون‌ها

■ **انواع:** روزیگلیتازون و پیوگلیتازون

■ **مکانیسم عمل:** تیازولیدین دیون‌ها هم هیپرگلیسمی ناشتا و هم هیپرگلیسمی می‌کنند.

■ **اثرات:** تیازولیدین دیون‌ها هم هیپرگلیسمی ناشتا و هم هیپرگلیسمی بعد از غذا را کاهش می‌دهند.

۱- اثر اصلی و اولیه این داروها افزایش جذب گلوکز در عضله و بافت چربی است.

۲- این داروها حساسیت بافت‌های هدف به انسولین را افزایش می‌دهند.

۳- تیازولیدین دیون‌ها همچنین گلوکونئوئن‌ز کبدی را مهار کرده و برروی متابولیسم چربی و توزیع چربی بدن تأثیر می‌گذارند.



## مهارکننده‌های آلفاگلوكوزیداز

■ انواع: آکاربیوز و میگلیتول

■ مکانیسم عمل: این داروهای آنزیم آلفا گلوكوزیداز را مهار می‌کنند. آنزیم آلفا گلوكوزیداز برای تبدیل نشاسته‌های کمپلکس و اولیگوساکاریدها و دی‌ساکاریدها به منوساکاریدهایی که قابلیت انتقال از لومون روده به گردش خون را دارد، لازم است.

■ کاربردهای بالینی

۱- اصلاح هیپرگلیسمی پس از غذا؛ لذا این داروهای باید درست قبل از غذا مصرف شوند.

۲- مهارکننده‌های آلفا گلوكوزیداز نیز مانند متفورمین و تیازولیدین دیون‌ها، از ایجاد دیابت نوع ۲ در بیماران High risk پیشگیری می‌کنند (۱۰۰٪ امتحانی).

■ توجه: مهارکننده‌های آلفا گلوكوزیداز بر قندخون ناشتا اثری ندارند.

■ عوارض جانبی

۱- نفخ، اسهال و درد شکمی از عوارض این داروها هستند.

۲- اگر در بیماری که تحت درمان با مهارکننده‌های آلفا گلوكوزیداز هیپوگلیسمی ایجاد شود باید از گلوكز خوارکی (دکستتروز) استفاده کرد و نه از سوکروز

■ مثال در درمان هیپوگلیسمی ناشی از کدام دارو نباید از سوکروز برای افزایش قند خون فرد استفاده کرد؟ (پرانتزی میان دوره آذر ۹۱)

- (ب) گلی بن کلامید
- (الف) متفورمین
- (د) پیوگلیتازون
- (ج) آکاربیوز

الف ب ج د

■ مثال کدامیک از داروهای زیر با مکانیسم تبدیل Incretin در درمان دیابت مؤثر است؟

افراد پرده دیابتیک مؤثر نیستند؟ (پرانتزی شهریور ۹۷- قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

- (ب) گلی بن پیزاید
- (الف) متفورمین
- (د) پیوگلیتازون
- (ج) میگلیتول

الف ب ج د



## آنالوگ‌های آمیلین

■ انواع: پراملینتید

■ مکانیسم عمل: پراملینتید یک آنالوگ تزریقی سنتتیک آمیلین است. آمیلین: آمیلین یک هورمون با ۳۷ اسید آمینه است که توسط

سلول‌های B پانکراس ساخته می‌شود. آمیلین با فعال‌سازی رسپتورهای با تمایل زیاد که در کنترل قندخون و استئوئزز خالت دارند، موجب کنترل قندخون می‌شود.

■ اثرات بالینی

۱- پراملینتید، آزادسازی گلوكاگون را مهار می‌کند.  
۲- تخلیه معده را کند می‌کند.

۳- اشتها را ز طریق CNS کاهش می‌دهد.

■ فارماکوکینتیک: بعد از تزریق زیرجلدی پراملینتید، این دارو به سرعت جذب می‌شود و مدت اثر کوتاهی دارد.

۱- تحریک ترشح انسولین از سلول‌های بتا پانکراس بعد از غذا خوردن  
۲- تأخیر در تخلیه معده

۳- مهار ترشح گلوكاگون  
۴- ایجاد احساس سیری

رسپتور-1 GLP-1 یک رسپتور پروتئین G بوده که با افزایش cAMP موجب افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود.

■ کاربرد بالینی: اگزنتاید، لیراگلوتاید، آلبی‌گلوتاید و دولاگلوتاید آنالوگ‌های طولانی اثر تزریقی-1 GLP-1 بوده که در ترکیب با متفورمین یا یک سولفونیل اوره جهت درمان دیابت نوع ۲ به کار می‌روند.

■ عوارض جانبی

■ احتلالات گوارشی: مهم‌ترین عارضه جانبی این داروهای احتلالات گوارشی به ویژه تهوع در ابتدای درمان است.

■ هیپوگلیسمی: یکی از مهم‌ترین عوارض این دارو هیپوگلیسمی در هنگامی می‌باشد که اگزنتاید در ترکیب با سولفونیل اوره به کار رفته است.

■ پانکراتیت حاد: اگزنتاید می‌تواند موجب پانکراتیت حاد کشند شود.

■ مثال کدامیک از داروهای زیر با مکانیسم تبدیل Incretin در درمان دیابت مؤثر است؟

- (الف) اگزنتاید
- (ب) پراملینتید
- (د) آنالوگ آمیلین
- (ج) پیوگلیتازون

الف ب ج د

## سیتاگلیپتین

■ انواع: سیتاگلیپتین، ساکس‌اگلیپتین، لیناگلیپتین، آلوگلیپتین و ویلداگلیپتین

■ مکانیسم عمل: این داروهای مهارکننده‌های خوارکی دی‌پیتیدیل پیتیداز ۴ (DPP-4) هستند. آنزیم DPP-4، موجب تخریب GLP-1 و سایر اینکرتین‌ها می‌شود.

■ اثرات بالینی

۱- این دارو نیز مانند اگزنتاید ترشح انسولین را بهبود می‌بخشد.  
۲- از ترشح گلوكاگون جلوگیری می‌کند.

۳- تخلیه معده را به تأخیر انداخته و اثر ضداشتها دارد.

■ کاربرد بالینی: این دارو به تنهایی یا در ترکیب با متفورمین یا تیازولیدین دیون‌ها جهت درمان دیابت نوع ۲ به کار می‌رود.

■ عوارض جانبی: مهم‌ترین عارضه جانبی سیتاگلیپتین، سردد، نازوفارنژیت و عفونت دستگاه تنفسی فوکانی هستند.

■ مثال این دارو مهارکننده خوارکی آنزیم دی‌پیتیدیل پیتیداز (DPP-4) بوده و در دیابت نوع ۲ موجب افزایش رهاسازی انسولین و مهار ترشح گلوكاگون می‌شود. کدام مورد صحیح است؟ (پرانتزی اسفند ۹۴- قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

- (الف) متفورمین
- (ب) گلی بن کلامید
- (د) آکاربیوز
- (ج) سیتاگلیپتین

الف ب ج د

- ۱- داروهای طولانی اثر مثل سولفونیل اوره‌ها، متفورمین، تیازولیدین دیون‌ها، اگزاتید، سیتاگلیپتین موجب تنظیم قند خون ناشتا و بعد از غذا می‌شوند.
- ۲- داروهای کوتاه‌اثر مثل ریاگلینید، پرامینتید، مهارکننده‌های آلفا-گلیکوزیداز، قند بعد از غذا را اصلاح می‌کنند.

## داروهای بالابرنده قند خون

### گلوکاگون

- **مکانیسم عمل:** گلوکاگون توسط سلول‌های A قسمت آندوکرین پانکراس تولید شده و به واسطه رسپتورهای متصل به پروتئین G در قلب، عضله صاف و کبد اثرات زیر را دارد:
  - ۱- افزایش تعداد ضربان قلب و قدرت انقباضی قلب
  - ۲- افزایش گلیکوژنولیز و گلوکونوژن در کبد
  - ۳- شُل‌شدن عضلات صاف (به ویژه در دستگاه گوارش)

#### کاربردهای بالینی

- ۱- گلوکاگون برای درمان هیپوگلیسمی شدید در افراد دیابتی به کاربرده می‌شود. گلوکاگون جهت افزایش قندخون، به وجود ذخیره‌های طبیعی گلیکوژن در کبد نیاز دارد. این دارو به صورت وریدی یا عضلانی تجویز می‌شود.
- ۲- در مسمومیت شدید با بتاپلکورها، گلوکاگون مؤثرترین دارو برای تحریک قلب سرکوب شده است، زیرا بدون نیاز به رسپتور  $\beta$ ، میزان CAMP قلبی را بالا می‌برد.

PLUS

Next Level

### یادم باشد که

- ۱- انسولین‌های سریع‌الاثر (لیسپرو، آسپارت و گلولیزین)، بلا فاصله قبل از غذا تجویز می‌شوند.
- ۲- انسولین کوتاه‌اثر (رگولار) جهت کنترل گلوکز بعد از غذا باید یک ساعت یا بیشتر قبل از غذا تجویز شود.
- ۳- انسولین NPH، انسولین متوفسط‌الاثر است.
- ۴- انسولین‌های طولانی اثر (گلارزین، دتمیر و دگلودک)، انسولین پایه را بدون رسیدن به پیک به مدت ۲۰ ساعت تأمین می‌کنند. انسولین‌های طولانی اثر معمولاً در هنگام صبح تجویز می‌شوند.
- ۵- کنترل دقیق گلوکز به کمک تجویز مقادیر اندک انسولین طولانی اثر (مثل انسولین گلارزین) در هنگام صبح و انسولین کوتاه‌اثر (مثل انسولین لیسپرو) هنگام صرف غذا صورت می‌گیرد.
- ۶- شایع ترین عارضه جانبی انسولین، هیپوگلیسمی بوده که ممکن است موجب آسیب مغزی شود.

### مهارکننده‌های SGLT2

- **انواع:** کاناگلیفلوزین، داپاگلیفلوزین، امپاگلیفلوزین
- **مکانیسم عمل:** این داروهای مهارکننده‌های SGLT2 (انتقال دهنده‌های سدیم - گلوکز) هستند. SGLT2 موجب بازجذب ۹۰٪ گلوکز از کلیه شده و مهار آن سبب گلوکز اوری و کاهش سطح گلوکز در مبتلایان به دیابت نوع ۲ می‌شود.

#### عارض جانبی

- ۱- افزایش عفونت‌های ژنیتال و مجرای ادراری
- ۲- هیپوتانسیون و کاهش حجم داخل عروقی ناشی از دیورز اسموتیک

- **مثال** کدامیک از داروهای زیر با دفع گلوکز از کلیه اثر ضد دیابت دارد؟ (PHD فارماکولوژی)

- الف) لیراگلوتاید
- ب) سیتاگلیپتین
- ج) امپاگلیفلوزین
- د) پیوگلیتازون

(الف) ب) ج) د)

### درمان دیابت

### دیابت نوع ۱

- **درمان دیابت نوع ۱:** درمان دیابت نوع ۱ شامل موارد زیر است:

#### ۱- تغییر رژیم غذایی

- ۲- انسولین تزریقی: ترکیب انسولین طولانی اثر (جهت تنظیم قند پایه) و انسولین کوتاه اثر (جهت تنظیم قند بعد از غذا) و

#### ۳- پرامینتید: گاهاً جهت کنترل قند پس از غذا، استفاده می‌شود.

- ۴- توجه دقیق بیمار به عواملی که نیاز به انسولین را تغییر می‌دهند، مانند: وزش، عفونت، سایر استرس‌ها و عدم رعایت رژیم غذایی

- **کنترل سخت‌گیرانه (Tight control):** کنترل سخت‌گیرانه قند خون به وسیله اندازه‌گیری مکرر قندخون و تزریق انسولین موجب کاهش عوارض عروقی (شامل آسیب‌های کلیوی و شبکیه چشم) می‌شود.

- **توجه!** هر چند ریسک هیپوگلیسمی با کنترل سخت‌گیرانه افزایش می‌یابد ولیکن فوائد آن ارجح است.

### دیابت نوع ۲

- **درمان غیردارویی:** درمان با تغییر رژیم غذایی و کاهش وزن آغاز می‌شود.

- **درمان دارویی:** درمان دارویی اوّلیه با متفورمین است. شکست درمان تک دارویی پس از ۵ سال، شایع است.

- ۱۳- اگر ناتایید می‌توانند موجب پانکراتیت حاد کشند شود.
- ۱۴- آکاربیوز، آنژیم آلفاگلوکوزیداز را مهار می‌کند. مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز، جذب کربوهیدرات‌ها را در روده به تأخیر می‌اندازند.
- ۱۵- عوارض جانبی مهارکننده‌های **SGLT2**، عبارتند از:
  - (الف) افزایش عفونت‌های ژنیتال و مجاری ادراری
  - (ب) هیپوتانسیون و کاهش حجم داخل عروقی ناشی از دیورزاسموتیک
- ۱۶- بی‌گوانیدها (متفورمین)، تیازولیدین دیون‌ها و مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز موجب هیپوگلیسمی نمی‌شوند.
- ۱۷- متفورمین، تیازولیدین دیون‌ها و مهارکننده‌های آلفاگلوکوزیداز از ایجاد دیابت نوع ۲ در بیماران **High risk** پیشگیری می‌کنند.
- ۱۸- دو کاربرد مهم گلوکامون، عبارتند از:
  - (الف) درمان هیپوگلیسمی شدید
  - (ب) درمان مسمومیت با بتاپلوكرها

- ۷- سولفونیل اوره‌ها و گلینیدها، محرک ترشح انسولین هستند. تحریک‌کننده‌های ترشح انسولین به ویژه آنها بی که قدرت بالایی دارند مانند گلیبیوراید و گلیپیزاید می‌توانند موجب هیپوگلیسمی شوند.
- ۸- یکی از عوارض شایع محرک‌های ترشح انسولین، افزایش وزن است.
- ۹- متفورمین داروی اصلی، بی‌گوانیدها بوده و دارای ویژگی‌های زیر است:
  - گلوکز ناشتا و گلوکز بعد از غذا را کاهش می‌دهد.
  - علاوه بر دیابت، در مبتلایان به سندروم تخدمان پلی‌کیستیک جهت حفظ باروری به کار برد می‌شوند.
  - هیپوگلیسمی، دیسترس گوارشی و اسیدوز لکتیک از عوارض آن هستند.
- ۱۰- تیازولیدین دیون‌ها، رسپتور **PPAR-γ** را فعال می‌کنند.
- ۱۱- روزنگاریان خطر افراکتوس میوکارد را افزایش می‌دهد.
- ۱۲- در زنانی که تیازولیدین دیون مصرف می‌کنند، خطر شکستگی استخوان‌ها افزایش می‌یابد.

## مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی



مؤسسه فرهنگی - انتشاراتی دکتر کامران احمدی با ربع قرن تجربه در زمینه آموزش پزشکی، همواره احترام

به شان و منزلت جامعه پزشکی به عنوان یکی از فرهیخته‌ترین اقشار جامعه را سرلوحه کار خود قرار داده است؛

به طوری که تبلور آن در سطح علمی و کیفیت کتب مؤسسه به خوبی قابل ملاحظه است طبق آنچه گفته آمد

ساختمان جدید مؤسسه فرهنگی دکتر کامران احمدی که در ۷ طبقه مطابق با شان و منزلت جامعه پزشکی

ایران در طی ۲ سال ساخته شد و به آخرین امکانات روز آموزش پزشکی دنیا مجهز گردید.

در این مرکز علاوه بر تالیف و تولید کتب و سایر محصولات فرهنگی، آموزش پزشکی الکترونیک نیز مطابق

با آخرین روش‌های روز دنیا آغاز خواهد شد. لذا از تمام علاقمندان به همکاری نیز دعوت به عمل آورده می‌شود

تا در این فعالیت‌های بزرگ کشوری و ملی که گام بزرگی در جهت پایه‌گذاری آموزش پزشکی نوین در ایران

خواهد بود، به ما کمک کنند. در نهایت بر این باوریم که این مؤسسه و امکانات آموزشی آن متعلق به ما نبوده

و خانه تمام دانشجویان پزشکی و پزشکان ارزشمند کشورمان است.



آدرس مؤسسه فرهنگی - انتشاراتی دکتر کامران احمدی

تهران - خیابان سهپوری شمالي - بالاتر از چهارراه مطهری - کوچه تهمتن - پلاک ۷

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ • ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸

۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ • ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹

# آنٹی بیوتیک های بتالاکتم و سایر آنٹی بیوتیک های مؤثر بر غشاء و دیواره سلولی

## آنالیز آماری سؤالات فصل ۲۲



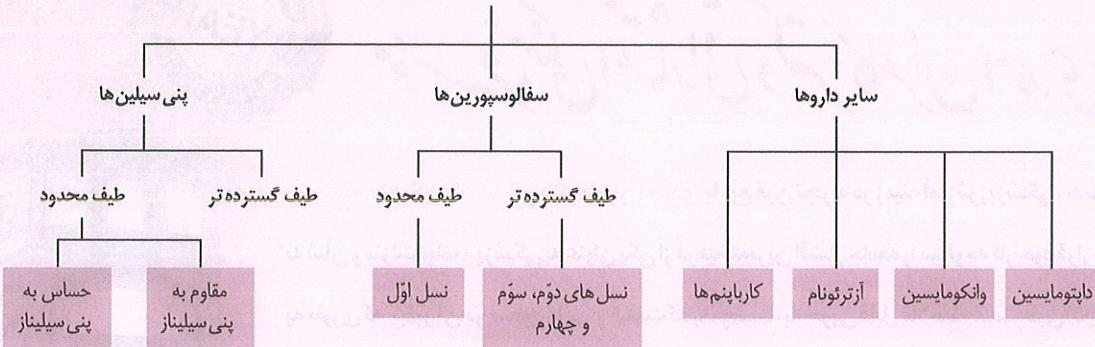
درصد سؤالات فصل ۲۲ در ۲۰ سال اخیر: %۴

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

- ۱- آندیکاسیون های سفالوسپورین ها، ۲- فارماکوکینتیک پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها، ۳- وانکومایسین، ۴- آزترئونام، ۵- کاربپن ها

## Preview

### مهار کننده های سنتز دیواره های سلولی



### پنی سیلین ها

### مهار سنتز دیواره سلولی

■ **بتالاکتم ها:** مهم ترین آنتی بیوتیک هایی که موجب مهار سنتز دیواره سلولی باکتری می شوند، پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها هستند. این آنتی بیوتیک ها به علت داشتن یک حلقه چهار عضوی که در تمام آنها مشترک است، بتالاکتم خوانده می شوند.

■ **سایر داروها:** وانکومایسین، فسفومایسین و باسیتراسین هم از سنتز دیواره سلولی جلوگیری می کنند ولی به اهمیت داروهای بتالاکتم نیستند. داتومایسین که به عنوان جایگزین وانکومایسین به کار می رود به طور مستقیم دیواره سلولی باکتری ها را تخریب می کند.

یادداشت:

■ **طبقه بندی و مکانیسم عمل**

■ **طبقه بندی:** تمام پنی سیلین ها حاوی یک حلقه بتالاکتم هستند که برای فعالیت ضد باکتریال آنها لازم است. هیدروکسیز حلقه بتالاکتم موجب از بین رفتن فعالیت آنتی باکتریال شده و موجب مقاومت دارویی می گردد.

#### فارماکوکینتیک

- ۱- پنی سیلین ها بدون تغییر از راه ادرار دفع می شوند، فقط نفی سیلین و آمپی سیلین از راه صفرادفع می شود.
- ۲- پروبنسید ترشح توبولی پنی سیلین ها را مهار می کند.
- ۳- نیمه عمر پلاسمایی بیشتر پنی سیلین ها بین ۳۰ دقیقه تا یک ساعت است. پنی سیلین پروکائین و پنی سیلین بنزاتین G به صورت عضلانی تجویز شده و نیمه عمر طولانی تری دارند.

۲- بیشتر سوش‌های استافیلکوک اورئوس و اغلب سوش‌های نایسرویا گنوره به دلیل تولید بتالاکتاماز به پنی‌سیلین‌ها مقاوم هستند.

■ داروهای مقاوم به پنی‌سیلیناز با طیف اثر بسیار محدود

● **آنواع:** این زیر گروه شامل متی‌سیلین، نفی‌سیلین و اگزاسیلین است. سردهسته این گروه، متی‌سیلین است.

● **نوجه:** متی‌سیلین چون نفووتوكسیک است به طور نادر از آن استفاده می‌شود.

● **اندیکاسیون‌ها:** این داروها پنی‌سیلین‌های مقاوم به پنی‌سیلیناز بوده و در درمان عفونت‌های استافیلکوکی به کار می‌روند.

●  **مقاومت دارویی:** استافیلکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین (استاف اورئوس و اپیدرمیدیس مقاوم به متی‌سیلین)، به تمام انواع پنی‌سیلین‌ها مقاوم بوده و اغلب به آنتی بیوتیک‌های دیگر نیز مقاومت دارند.

■ داروهای حساس به پنی‌سیلیناز با طیف اثر وسیع تر

● **آمپی‌سیلین و آموکسی‌سیلین**

۱- آندیکاسیون‌های استفاده از این داروها مشابه اندیکاسیون‌های پنی‌سیلین G بوده و همچنین عفونت‌های ناشی از انتروكوک‌ها، لیستریا منوسیتوژن، E-Coli، پروتئوس میراپلیس، هموفیلوس آنفولانزا و مورکسلا کاتارالیس را نیز درمان می‌کنند.

۲- در عفونت‌های انتروكوکی و لیستریایی، آمپی‌سیلین به همراه آمینوگلیکوزیدها اثر سینرژیستی دارند.

● **نکته** استفاده توام این دسته دارویی با مهارکننده‌های پنی‌سیلیناز (مانند اسید کلاولانیک)، فعالیت ضدباکتریایی آنها را افزایش می‌دهد.

● **پیپراسیلین و تیکارسیلین:** پیپراسیلین و تیکارسیلین برروی باسیل‌های گرم منفی مثل سودوموناس، انتروباکتر و کلیسیلایل مؤثر بوده و با آمینوگلیکوزیدها اثر سینرژیک دارند. پیپراسیلین و تیکارسیلین به پنی‌سیلیناز حساس بوده به همین دلیل اغلب در ترکیب با مهارکننده‌های پنی‌سیلیناز (مثل تازوباکتم و اسید کلاولانیک) به کار برده می‌شوند.

■ **مثال** کدامیک از بتالاکتام‌های زیر علیه عفونت‌های ناشی از سودوموناس (دستیاری / اردیبهشت ۹۶) مؤثر است؟

- ب) پنی‌سیلین ۷  
د) آمپی‌سیلین

- الف) نفی‌سیلین  
ج) پیپراسیلین

د) ج) ب) الف

### عواض پنی‌سیلین‌ها

● **آلرژی:** واکنش‌های آلرژیک شامل کهیر، خارش شدید، تب، تورم مفصلي، آنی همولیتیک، نفریت و آنافیلاکسی هستند. تقریباً ۵ تا ۱۰٪ از کسانی که سابقه واکنش به پنی‌سیلین داشته‌اند، در صورت مصرف مجدد پنی‌سیلین دچار پاسخ آلرژیک خواهند شد (شکل ۲۲-۱).

● **نفریت اینترستیشیال:** متی‌سیلین بیشتر از سایر پنی‌سیلین‌ها موجب نفریت اینترستیشیال می‌شود.

● **نوتروپنی:** گاهی نفی‌سیلین موجب نوتروپنی می‌شود.

● **راش ماکولوپاپول:** آمپی‌سیلین می‌تواند سبب راش‌های ماکولوپاپول (بدون ماهیت آلرژیک) شود.

● **آلرژی متقاطع:** اگر با یک پنی‌سیلین واکنش آلرژیک رخ دهد، ممکن است همان واکنش با پنی‌سیلین دیگر ایجاد شود.

۴- اکثر پنی‌سیلین‌ها فقط هنگامی از سد خونی - مغزی (BBB) عبور می‌کند که منتهی ملتهب باشد.

۵- فرآورده‌های تزییقی آمپی‌سیلین، پیپراسیلین و تیکارسیلین در دسترس هستند.

۶- از آنجایی که مقاومت پنی‌سیلین‌ها به اسید معده متفاوت است، لذا فراهمی زیستی خوارکی مختلفی دارند.

■ **مکانیسم عمل:** آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام، داروهای باکتریسیدال هستند. این داروها، سنتز دیواره سلولی را طی مراحل زیر مهار می‌کنند:

۱- اتصال دارو به آنزیم PBPs (پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین) در غشاء سیتوپلاسمی باکتری

۲- مهار واکنش ترانس پیتیداسیون

۳- فعال سازی آنزیم‌های اوتولیتیک که موجب ضایعاتی در دیواره سلولی می‌شوند.

■ **مقاومت دارویی:** مکانیسم‌های ایجاد مقاومت دارویی به پنی‌سیلین‌ها، عبارتند از:

● **ایجاد بتالاکتاماز (پنی‌سیلیناز):** هیدرولیز آنزیمی حلقه بتالاکتام اثر ضدباکتریایی پنی‌سیلین‌ها را ازین می‌برد. بیشتر استافیلکوک‌ها و بسیاری از اگرکانیسم‌های گرم منفی با ایجاد بتالاکتاماز موجب مقاومت به پنی‌سیلین‌ها می‌شوند. ایجاد بتالاکتاماز مکانیسم اصلی مقاومت به پنی‌سیلین‌ها است. می‌توان با اضافه نمودن مهارکننده‌های بتالاکتاماز مثل کلاولانیک اسید، سوبلاکتم و تازوباکتم به پنی‌سیلین از ایجاد بتالاکتاماز پیشگیری کرد.

● **تغییر در ساختمان PBP:** مکانیسم دیگر مقاومت دارویی بوده که موجب مقاومت استافیلکوک به متی‌سیلین و پنوموکوک به پنی‌سیلین G می‌گردد.

● **تغییر در پورین‌های غشاء خارجی باکتری:** باسیل‌های گرم منفی (مثل سودوموناس آنروزینوزا) با تغییر در ساختارهای پورینی غشاء خارجی باکتری‌ها موجب مقاومت به پنی‌سیلین می‌شوند.

■ **مثال** کدامیک از پنی‌سیلین‌های زیر بیشترین دفع صفرایی را دارد؟ (فارماکولوژی PHD)

ب) آموکسی‌سیلین

د) پیپراسیلین

الف) کلوگزاسیلین

ج) نفی‌سیلین

د) ب) ج) الف

### کاربردهای بالینی پنی‌سیلین‌ها

■ **داروهای حساس به پنی‌سیلیناز با طیف اثر محدود:** پنی‌سیلین G سردهسته این گروه است. پنی‌سیلین G به بتالاکتاماز حساس است.

● **اندیکاسیون‌ها**

۱- پنی‌سیلین G برروی استرپتوكوک، مننگوکوک، باسیل‌های گرم مثبت و اسپیروکت م مؤثر است.

۲- پنی‌سیلین ۷ خوارکی به طور عمده در عفونت‌های اوروفارنژیال به کار می‌رود.

۳- پنی‌سیلین داروی مناسبی برای گنوره نیست ولی داروی انتخابی در درمان سیفیلیس است.

۴- در صورت تجویز پنی‌سیلین به همراه آمینوگلیکوزیدها، فعالیت دارو برعلیه انتروكوک‌ها افزوده می‌شود.

●  **مقاومت دارویی**

۱- بسیاری از سوش‌های پنوموکوک (سویه‌های PRSP) نسبت به پنی‌سیلین‌ها مقاوم هستند.

## ■ مقاومت دارویی

۱- تفاوت‌های ساختاری سفالوسپورین‌ها با پنی‌سیلین‌ها، حساسیت سفالوسپورین‌ها را به پنی‌سیلیناز کاهش می‌دهد ولیکن بسیاری از باکتری‌ها، از طریق تولید انواع دیگر بتالاکتام‌ها (که سفالوسپورین‌ها را غیرفعال می‌کند)، موجب مقاومت می‌شوند.

۲- مقاومت همچین به علت کاهش نفوذپذیری غشاء نسبت به سفالوسپورین‌ها و تغییر در PBP‌ها ایجاد می‌شود.

!**تجویه** استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین به سفالوسپورین‌ها نیز مقاوم هستند.

■ **مثال** کدامیک از سفالوسپورین‌های زیر در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه نیازی به تعديل دوز ندارد؟ (پرانتزی اسفنند ۹۶ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

- (الف) سفارتیاکسون  
(ب) سفالکسین  
(ج) سفالکسین  
(د) سفپیم

الف ب ج د

## ■ سفالوسپورین‌های نسل اول

## ■ انواع

۱- تزیقی: سفالوزلین

۲- خوراکی: سفالکسین

## ■ اثرات ضد میکروبی

۱- سفالوسپورین‌های نسل اول بر علیه کوکسی‌های گرم مثبت (استافیلوکوک‌ها و استرپتوکوک‌ها) و نیز بسیاری از انواع E-coli و کلیسیلا پنومونیه مؤثر هستند.

۲- سفالوسپورین‌های نسل اول فعالیت کمی بر علیه کوکسی‌های گرم منفی، انتروکوک‌ها، استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین و اکثر باسیل‌های گرم منفی دارند.

## ■ کاربردهای بالینی

۱- درمان عفونت با ارگانیسم‌های فوق

۲- پروفیلکسی جراحی در موارد انتخابی

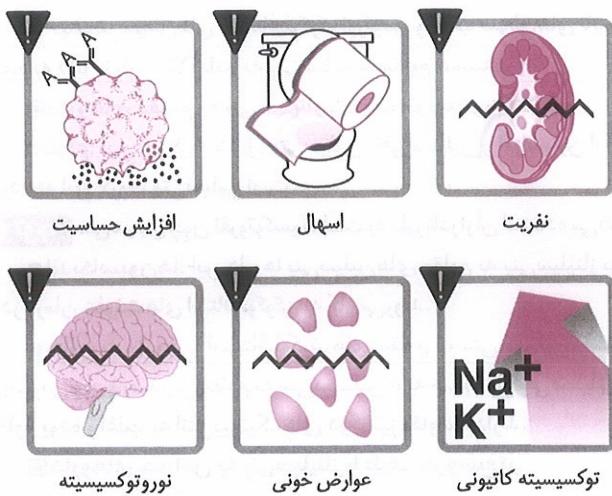
## ■ سفالوسپورین‌های نسل دوم

■ انواع: سفاکلر، سفوروکسیم، سفپروزیل، سفتوتان، سفوكسیتین و سفامندول

■ اثرات ضد میکروبی: سفالوسپورین‌های نسل دوم فعالیت وسیعی علیه ارگانیسم‌های گرم منفی دارند ولی نسبت به داروهای نسل اول علیه گرم مثبت‌ها اثر کمتری دارند.

## ■ کاربرد بالینی

۱- عفونت‌های بی‌هوایی با باکتریوئید فرازیلیس: سفتوتان و سفوكسیتین  
۲- عفونت‌های سینوس، گوش و تنفسی با هموفیلوس آنفلوانزا یا موراکسلا کاتارالیس: سفامندول، سفوروکسیم و سفاکلر



شکل ۱-۲۲. عوارض پنی‌سیلین‌ها

■ **اختلالات گوارشی**: اختلالات گوارشی ممکن است به علت تحریک مستقیم دستگاه گوارش یا رشد بیش از حد باکتری‌های گرم مثبت یا مخمرها ایجاد شود.

● **تهوع و اسهال**: پنی‌سیلین‌های خوراکی به ویژه آمپی‌سیلین می‌توانند موجب تهوع و اسهال شوند.

● **کولیت سودومامبرانو**: کولیت سودومامبرانو یکی از عوارض آمپی‌سیلین است.

## ■ سفالوسپورین‌ها

## ■ طبقه‌بندی و مکانیسم عمل

■ **طبقه‌بندی**: در ساختمان سفالوسپورین‌ها نیز حلقه بتالاکتم وجود دارد. برآساس زمان ورود به بازار دارویی، این داروها به نسل اول، دوم، سوم و چهارم طبقه‌بندی شده‌اند که این طبقه‌بندی به طور نسبی با پوشش گرم منفی آنها نیز مطابقت دارد.

■ **فارماکوکینتیک**

۱- بیشتر سفالوسپورین‌ها به صورت تزیقی، به کاربرده می‌شوند ولی انواع خوراکی آنها نیز وجود دارد.

۲- راه اصلی دفع سفالوسپورین‌های حاوی زنجیره‌های جانبی، کلیوی (ترشح فعال توبولی) بوده؛ ولی می‌توانند تحت متابولیسم کبدی نیز قرار گیرند.

۳- سفپروزیل و سفتوتان عمدتاً از طریق صفراء دفع می‌شوند.

۴- اکثر سفالوسپورین‌های نسل اول و دوم حتی از مننژ ملتهب هم وارد مایع CSF نمی‌شوند.

■ **مکانیسم عمل**: سفالوسپورین‌ها مانند پنی‌سیلین‌ها با اتصال به PBPs بر روی غشاء سلولی باکتری‌ها، سنتز دیواره سلولی را مهار می‌کنند. سفالوسپورین‌ها در برابر داروهای حساس به دارو، باکتریسیدال هستند.



## سفالوسپورین‌های نسل چهارم

- انواع: سفپیم و سفتارولین
- اثرات ضد میکروبی: سفپیم مقاومت بیشتری به بتالاکتام‌های تولید شده از ارگانیسم‌های گرم منفی (شامل انتروباکتر، هموفیلوس و نایسپریا) دارد.
- ۱- سفپیم هم فعالیت ضد گرم مثبت سفالوسپورین‌های نسل اول و هم فعالیت ضد گرم منفی نسل سوم را به صورت ترکیبی دارد.
- ۲- سفتارولین بر روی عفونت‌های ناشی از استافیلکوک مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) مؤثر است.



## عواض سفالوسپورین‌ها

- واکنش‌های آرژیک: سفالوسپورین‌ها می‌توانند موجب واکنش‌های آرژیک از راش پوستی گرفته تا شوک آنافیلاکتیک شوند؛ با این وجود سفالوسپورین‌ها کمتر از پنی‌سیلین‌ها موجب واکنش‌های آرژیک می‌گردد.
- ۱- اگر متعاقب مصرف یک سفالوسپورین، واکنش آرژیک رخ دهد، ممکن است با مصرف سایر سفالوسپورین‌ها نیز روش دهد (واکنش حساسیتی متقاطع).
- ۲- واکنش حساسیتی متقاطع بین پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها ناکامل بوده (۵ تا ۱۰٪)؛ به همین دلیل بیمارانی که به پنی‌سیلینی آرژی دارند را می‌توان گاهی با سفالوسپورین‌ها درمان نمود ولی اگر سابقه آنافیلاکسی به پنی‌سیلین وجود داشته باشد، نباید از سفالوسپورین‌ها استفاده کرد.

### سایر عوارض جانبی

- ۱- سفالوسپورین‌ها ممکن است موجب درد متعاقب تزریق عضلانی یا فلیپت به دنبال تزریق وریدی شوند.
- ۲- اگر سفالوسپورین‌ها همراه با آمینوگلیکوزیدها مصرف شوند، ریسک نفروتکسیسیته آمینوگلیکوزیدها را افزایش می‌دهند.
- ۳- سفالوسپورین‌های حاوی گروه متیل تیوترازول شامل سفوپرازون، سفووتان و سفامندول دارای دو عارضه جانبی زیر هستند:

(الف) هیپوپرتوموینی

(ب) واکنش دی‌سولفیرام در صورت مصرف همزمان با الكل (اتانول)

## سایر داروهای بتالاکتام



## آزترئونام

- اثرات ضد میکروبی: آزترئونام یک منو باکتری است.
- ۱- آزترئونام در برابر بتالاکتام‌های تولید شده توسط باسیل‌های گرم منفی مثل کلیسیلا، سودوموناس و سروشیا مقاوم است.
- ۲- این دارو بر باکتری‌های گرم مثبت و بی‌هوایی‌ها اثری ندارد.

■ مکانیسم عمل: مکانیسم عمل آزترئونام مهار سنتز دیواره سلولی، از طریق اتصال به PBP3 است. آزترئونام با آمینوگلیکوزیدها اثر سینرژیک دارد.



## سفالوسپورین‌های نسل سوم

- انواع: سفتازیدیم، سفوپرازون، سفوپرازون، سفیکسیم و سفتیریاکسون
- اثرات ضد میکروبی
- ۱- این داروها بر ارگانیسم‌های گرم منفی مقاوم به سایر داروهای بتالاکتام مؤثر هستند.
- ۲- اکثر سفالوسپورین‌های نسل سوم بر علیه پروویدنسیا، سروشیا مارسنس، هموفیلوس آنفلوانزا تولید کننده بتالاکتام‌از و نایسپریا فعال هستند.
- ۳- این داروها در مقابل گونه‌های انتروباکتر که بتالاکتام‌از وسیع الطیف تولید می‌کنند، تأثیر کمتری دارند.
- ۴- فوتاکسیم و سفتیریاکسون فعال ترین سفالوسپورین‌ها علیه پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین (سویه‌های PRSP) هستند ولی مقاومت نیز در این میان گزارش شده است.
- ۵- سفوپرازون و سفتازیدیم بر علیه سودوموناس مؤثر هستند.
- ۶- سفتی‌زوکسیم علیه باکتری‌های فرازیلیس مؤثر است.
- فارماکوکنیتیک: به غیر از سفوپرازون و سفیکسیم تمام سفالوسپورین‌های نسل سوم از سد خونی- مغزی عبور می‌کنند. سفیکسیم به صورت خوراکی مصرف می‌شود.
- آکاربرد بالینی: سفالوسپورین‌های نسل سوم باید فقط برای عفونت‌های جدی استفاده شوند. بجز در موارد زیر:
- **گنوره:** سفتیریاکسون (ترزیقی) و سفیکسیم (خوراکی) داروهای ارجح در درمان گنوره هستند.
- **اوتنیت میانی حاد:** تزریق یک دوز سفتیریاکسون به اندازه رژیم ۱۰ روزه آموکسی‌سیلین مؤثر است.

■ **مثال** کدامیک از داروهای زیر بر روی میکروب‌های گرم منفی اثر بخشی بیشتری دارد؟

(الف) سفتازیدیم  
(ب) سفالکسین  
(ج) سفازولین  
(د) پنی‌سیلین

۵ ب ج د

■ **مثال** بیماری ۵۰ ساله با آمبولانس به اورژانس آورده شده است. پس از تشخیص پنومونی و احتمالاً منزیت کدام گزینه در مرحله انتخاب دارو بایستی در نظر گرفته شود؟ (پرانتزی اسفند ۹۵ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

(الف) سفالکسین، سفووتان و سفتیریاکسون هر سه بر علیه پنومونی و منزیت مؤثر هستند.

(ب) در صورت سایه راش با آموکسی‌سیلین، سفالوسپورین‌ها منع مصرف دارند.

(ج) سفتیریاکسون از سفالوسپورین‌های نسل سوم بود که از سد خونی- مغزی عبور می‌کند.

(د) تمام سفالوسپورین‌ها از سد خونی- مغزی عبور می‌کنند.

۵ ب ج د



**مثال** کدامیک از موارد زیر از مزایای **مروپن** نسبت به ایمی پنم است؟  
(دستیاری - مرداد ۹۹)

- الف) اثربخشی در عفونت‌های سودوموناسی  
ب) ریسک کمتر بروز تشنج  
ج) عوارض گوارشی کمتر  
د) سمیت کبدی کمتر

**الف ب ج د**



### مهارکننده‌های بتلاکتاماز

**انواع:** کلوازیک اسید، سولباکتام و تازوپاکتام مهارکننده‌های بتلاکتاماز بوده که به همراه پنی‌سیلین‌های هیدرولیزه شونده، تجویز می‌شوند.

**اثرات ضد میکروبی:** این داروها علیه بتلاکتامازهای گذشده توسعه پلاسمید (از جمله گنوكوک، استرپتوكوک، E-Coli و هموفیلوس آنفلوانزا) بیشتر مؤثر بوده ولی بتلاکتامازهای قابل القاء کروموزومی (مانند انتروباکتر، سودوموناس و سراشیا) را به خوبی مهار نمی‌کنند.

**مثال** آنژیم بتلاکتاماز کدامیک از میکرووارگانیسم‌های زیر، با کلوازیک اسید مهار می‌شود؟  
(پرانتزی میان دوره - آبان ۹۶)

- الف) انتروباکتر  
ب) هموفیلوس آنفلوانزا  
ج) سودوموناس  
د) سراشیا

**الف ب ج د**

### سایر داروهای مؤثر بر غشاء یا دیواره سلولی



### وانکومایسین

**مکانیسم عمل:** وانکومایسین یک گلیکوپرتوئین باکتریسیدال بوده که از طریق اتصال به D-Ala-D-Ala، ترانس گلیکوزیلاسیون را مهار می‌کند.

**فارماکوکینتیک:** وانکومایسین از طریق خوارکی جذب نشده و برای درمان انتروباکتریت باکتریایی به صورت خوارکی استفاده می‌شود. در تجویز تزریقی، وانکومایسین به اکثر بافت‌ها نفوذ کرده و به صورت تغییر نیافته از ادرار دفع می‌شود.

**توجه:** در مبتلایان به اختلالات کلیوی، دوز وانکومایسین باید تعدیل شود.

**کاربردهای بالینی:** وانکومایسین طیف اثر محدودی دارد و در عفونت‌های خطرناک ناشی از ارگانیسم‌های گرم مثبت مقاوم به دارو به کار می‌رود. این موارد، عبارتند از:

۱- استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)

۲- پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین (همراه با سفتیراکسون)

۳- درمان عفونت‌های ناشی از کلستریدیوم دیفیسیل

**توجه:** تیکوپلانین و تلاوائیسین و سایر مشتقات گلیکوپیتیدی، خواص مشابهی دارند.

**فارماکوکینتیک:** آزترئونام به صورت وریدی تجویز می‌شود. دفع آزترئونام کلیوی بوده و نیمه عمر آن در نارسایی کلیوی، طولانی تر است.

**عوارض جانبی:** ناراحتی گوارشی، سردرد، سرگیجه، راش پوستی و به ندرت هپاتوتوكسیسیته.  
**توجه:** آزترئونام با پنی‌سیلین‌ها و اکتش آرژیک متقاطع ندارد.

**مثال** کدامیک از داروهای آنتی‌بیوتیکی زیر، یک **منوپاکتام** بوده و طیف اثر باریک داشته به طوری که بر برخی باسیل‌های گرم منفی از جمله سودوموناس، کلیسیلا و سراشیا مؤثر است؟  
(پرانتزی شهریور ۹۳ - دانشگاه آزاد اسلامی)

- الف) ایمی پنم  
ب) سفازولین  
ج) آزترئونام  
د) فسفومایسین

**الف ب ج د**

### ایمی پنم، مروپن، ارتاپن و دری پنم

**مکانیسم عمل:** این داروها از دسته کارباپنم‌ها (از لحاظ ساختاری با پنی‌سیلین‌ها متفاوت بوده ولیکن دارای حلقه بتلاکتام هستند) بوده و به بتلاکتامازها حساسیت کمی دارند.

**اثرات ضد میکروبی**

- ۱- این داروها علیه کوکسی‌های گرم مثبت (شامل برخی پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین)، باسیل‌های گرم منفی و بی‌هوایی‌ها به کار می‌روند.  
۲- کارباپنم‌ها (به جزء ارتاپن) بر روی سودوموناس آنروژینوزا و آسینتوپاکتر مؤثر هستند.

**توجه:** در عفونت‌های سودوموناسی، کارباپنم‌ها در همراهی با آمینوگلیکوزیدها تجویز می‌شوند.

**کاربرد بالینی**

- ۱- کارباپنم‌ها داروی انتخابی در درمان عفونت‌های ناشی از انتروباکتر، سیتروباکتر و گونه‌های سراشیا هستند (۱۰٪ امتحانی).  
۲- کارباپنم‌ها برای عفونت‌های مقاوم به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها به کاربرده می‌شوند ولی استافیلوکوک‌های MRSA به آن مقاوم هستند.

**ایمی پن:** از آنجایی که ایمی پنم سریعاً توسعه آنژیم دهیدروپیتیداز I کلیوی غیرفعال می‌شود، لذا به همراه سیلاستین (مهارکننده آنژیم فوق) تجویز می‌شود. عوارض جانبی ایمی پنم - سیلاستین، عبارتند از:

- ۱- اختلالات گوارشی  
۲- راش پوستی

۳- در دوزهای بالاتر، توکسیسیته CNS (کانفیوژن، آنسفالوپاتی و تشنج)

۴- اکتش آرژیک متقاطع نسبی با پنی‌سیلین‌ها وجود دارد.

**توجه:** دوز ایمی پنم باید در نارسایی کلیه کاهش داده شود تا از ایجاد تشنج جلوگیری شود.

**مروپن:** مروپن شبیه ایمی پنم بوده ولیکن با دهیدروپیتیداز کلیوی متابولیزه نمی‌شود و احتمال بروز تشنج با این دارو کمتر است.

**ارتاپن:** ارتاپن نیمه عمر طولانی‌تری دارد ولی بر روی انتروکوک و سودوموناس کمتر مؤثر است. تزریق عضلانی ارتاپن موجب درد و تحریک می‌شود.



### دایپتومایسین

- **مکانیسم عمل:** یک لیپوپیتید حلقوی جدید با طیف اثری مشابه وانکومایسین بوده و با قرار گرفتن بر روی غشاء سیتوپلاسمی، موجب نشت پتاسیم و مرگ سلولی می‌شود.
- **کاربرد بالینی:** دایپتومایسین علیه انتروکوک و استافیلکوک مقاوم به وانکومایسین، مؤثر است.
- **فارماکوکنیتیک:** دایپتومایسین، دفع کلیوی دارد.
- **عوارض جانبی:** آن جایی که دایپتومایسین ممکن است موجب میوپاتی شود، در طی درمان باید کراتین فسفوکیناز مانیتور شود.

PLUS

Next Level

### یادم باشد که

#### GUIDELINE & BOOK REVIEW

- ۱- مکانیسم اصلی ضد باکتریایی پنی سیلین‌ها و سفالوپسپورین‌ها عبارتند از: جلوگیری از ساخت پپتیدوگلیکان در دیواره سلولی است.
- ۲- پنی سیلین‌ها بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌شوند، فقط نفی سیلین و آمپی سیلین از راه صفرادفع می‌گردند.
- ۳- درمان انتخابی گنوره (سوزاد) عبارت است از: Single dose سفتیریاکسون عضلانی، داروهای جایگزین برای گنوره عبارتند از: سفیکسیم، آزیتروومایسین و اسپیکتینومایسین
- ۴- درمان انتخابی در سفیلیس عبارت است از: Single dose پنی سیلین G بین تاپین به میزان  $\frac{1}{4}$  میلیون واحد عضلانی. اگر بیمار به پنی سیلین، آرژی داشته باشد می‌توان از داکسی سیلین یا تتراسیکلین خوراکی به مدت ۱۵ روز (و نه ۷ روز) استفاده کرد.
- ۵- متی سیلین بیشتر از سایر پنی سیلین‌ها موجب نفریت اینترستیشیال می‌شود.
- ۶- دوز ایمی پنم در افراد مبتلا به نارسایی کلیه باید کاهش داده شود تا از تشننج جلوگیری شود.
- ۷- بین پنی سیلین‌ها و آزترئونام، واکنش آرژیک متقاطعی وجود ندارد ولی بین پنی سیلین‌ها و کاربپنام (مثل ایمی پنم و مروپن) واکنش آرژیک متقاطع نسبی وجود دارد.
- ۸- سفوتاکسیم و سفتیریاکسون، مؤثر ترین سفالوپسپورین‌ها بر علیه پنوموکوک‌های مقاوم به پنی سیلین هستند؛ اضافه کردن وانکومایسین در موارد مقاوم توصیه می‌شود.
- ۹- تغییر ساختمانی پروتئین‌های متصل شونده به پنی سیلین (PBP)، اساس مقاومت پنوموکوک به پنی سیلین G است.
- ۱۰- تغییر ساختمانی در جزء D-Ala-D-Ala پنی سیلین زنجیره پنتاپیتیدی پپتیدوگلیکان، اساس مقاومت به وانکومایسین است.
- ۱۱- درمان عفونت با لیستریا منوسیتوژن شامل آمپی سیلین با یا بدون آمینوگلیکوزید (جنتامایسین) است. تری متپریم - سولفاموتوكسازول نیز ممکن است مؤثر باشد. وجود باسیل‌های گرم مثبت شبیه دیفتروئید در مایع CSF یک بیمار سالخورد به نفع عفونت با لیستریا منوسیتوژن است.

- **مقاومت به وانکومایسین:** دو مقاومت مهم به وانکومایسین، عبارتند از:

- ۱- انتروکوک‌های مقاوم به وانکومایسین
- ۲- استافیلکوک‌های مقاوم به وانکومایسین

- **توجه:** علت ایجاد مقاومت به وانکومایسین جایگزینی D-lactate به جای D-Ala بوده که از اتصال وانکومایسین به دیواره سلولی جلوگیری می‌کند.

### عوارض جانبی

- ۱- لرز، تب، فلیبت
- ۲- آنتوتوكسیتیه و نفروتوکسیتیه
- ۳- انفوژیون سریع وریدی و انکومایسین ممکن است به علت ترشح هیستامین موجب فلاشینگ منتشر (سندروم مرد قرمز) شود.

- **مثال:** کدامیک از آنتی بیوتیک‌های زیر در عفونت‌های ناشی از استافیلکوک مقاوم به متی سیلین، انتخاب اول است؟ (پرانتزی میان دوره - آبان ۱۴۰۰)

- (الف) پنی سیلین V
- (ب) آمپی سیلین
- (ج) وانکومایسین
- (د) سفکسیم

الف ب ج د

### فسفومایسین

- **مکانیسم عمل:** فسفومایسین یک آنتی متابولیت مهارکننده انول پپرووات ترانسفراز سیتوزولی است.

- **مقاومت دارویی:** مقاومت به فسفومایسین از طریق کاهش تجمع دارو در داخل سلول ایجاد می‌شود.

- **فارماکوکنیتیک:** فسفومایسین از طریق کلیه دفع می‌شود.

- **کاربرد بالینی:** غلظت ادراری فسفومایسین برای اکثر پاتوژن‌های ادراری مؤثر است. تک دوز فسفومایسین، نسبت به یک دوره ۷ روزه درما با فلوروکینولون‌ها کمتر مؤثر است؛ از طرفی اگر با دوزهای متعدد تجویز شود، مقاومت دارویی سریعاً ایجاد شده و به صورت شایع اسهال رخ می‌دهد.

- **فسفومایسین در درمان برخی از عفونت‌ها با آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام و کینولونی اثرات سینرژیک دارد.**

### باسیتراسین

- **مکانیسم عمل:** باسیتراسین مراحل پایانی ساخت دیواره سلولی را در ارگانیسم‌های گرم ثابت مختل می‌کند.

- **عوارض:** باسیتراسین نفروتوکسیتیه بالایی دارد، به همین دلیل فقط به صورت موضعی استفاده می‌شود.



### سیکللوسین

- **مکانیسم عمل:** یک آنتی متابولیت است که مانع اتصال D-Ala به زنجیره جانبی پپتیدوگلیکان می‌شود.

- **کاربرد بالینی:** به علت احتمال ایجاد عوارض نورولوژیک (ترمور، تشنج و سایکوز) از سیکللوسین فقط برای درمان سل مقاوم به داروهای خط اول استفاده می‌شود.

- ۱۷- راه اصلی دفع سفالوسپورین‌ها، کلیوی است؛ فقط سفوپرازون و سفتربیاکسون عمدتاً از طریق صفرا دفع می‌شوند.
- ۱۸- به غیر از سفوپرازون و سفتربیاکسین تمام سفالوسپورین‌های نسل سوم از سدخونی- مغزی عبور می‌کنند.
- ۱۹- سفالوسپورین‌های نسل سوم بر آرگانیسم‌های گرم منفی مقاوم به سایر داروهای بتالاکتام مؤثر هستند.
- ۲۰- آزترئونام بر علیه باسیل‌های گرم منفی مثل کلبسیلا، سودوموناس و سراشیا مؤثر است.
- ۲۱- کارباپن‌ها داروهای انتخابی در درمان عفونت‌های ناشی از انتروباکتر، سیتروباکتر و سراشیا هستند.
- ۲۲- از آنجایی که ایمپنم سریعاً توسط آنزیم دهیدروپیتیداز I کلیوی غیرفعال می‌شود، لذا به همراه سیلاستین (مهارکننده آنزیم فوق) تجویز می‌شود.
- ۲۳- در بین کارباپن‌ها، احتمال بروز تشنج با مروپنم کمتر است.
- ۲۴- در مبتلایان به اختلالات کلیوی، دوز و انکومایسین باید تعدیل شود.
- ۲۵- Red man Syndrome، عارضه جانبی و انکومایسین است.

است. عفونت بالیستریا منوستیوژن در افراد زیر شایع تر است:

الف) نوزادان

ب) بیماران سالخورد

ج) درمان با داروهای سرکوب‌کننده ایمپنی

۱۲- در افرادی که در گذشته، به پنی‌سیلین و اکنش شدید آرژیک (آنافیلاکسی) نشان داده‌اند، نباید سفالوسپورین یا کارباپن تجویز کرد.

۱۳- دو کاربرد مهم و انکومایسین، عبارتند از:

الف) درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین

ب) درمان کولیت ناشی از کلستریدیوم دیفسیل

۱۴- سفتازیدیم یک سفالوسپورین نسل سوم بوده که بر روی سودوموناس آنروژینوza مؤثر است.

۱۵- سفتربیاکسون طولانی‌ترین نیمه‌عمر را در بین تمام سفالوسپورین‌ها دارد (۶ تا ۸ ساعت)، لذا دوز آن یکبار در روز است.

دفع سفتربیاکسون از طریق صفرا است، لذا در مبتلایان به نارسایی کلیه می‌توان از آن استفاده کرد.

۱۶- پیپراسیلین و تیکاراسیلین بر روی باسیل‌های گرم منفی مثل سودوموناس، انتروباکتر و کلبسیلا مؤثر بوده و با آمینوگلیکوزیدها اثر سینترزیک دارند.

مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی

# آزمون‌های آنلاین

مؤسسه فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی از سال ۱۳۹۹ و سپس هر ساله اقدام به برگزاری آزمون‌های اینترنتی آنلاین با کیفیت بسیار بالا می‌کند. ویژگی‌های منحصر به فرد این آزمون‌ها به قرار زیر است:

پاسخ تشریحی به سوالات پس از هر آزمون ✓

سؤالات استاندارد ✓

پراکندگی سوالات از مباحث مهم براساس آنالیز آماری ✓

گزارشی از وضعیت هر داوطلب (شامل تعداد و درصد سوالات غلط، صحیح و نزدیک) ✓

هر آزمون، ترکیبی از سوالات آسان، متوسط و دشوار بوده، اگرچه تأکید بر روی سوالات متوسط می‌باشد ✓

برای اطلاعات بیشتر و تاریخ و مفاد هر آزمون به سایت [www.kaci.ir](http://www.kaci.ir) مراجعه کنید.

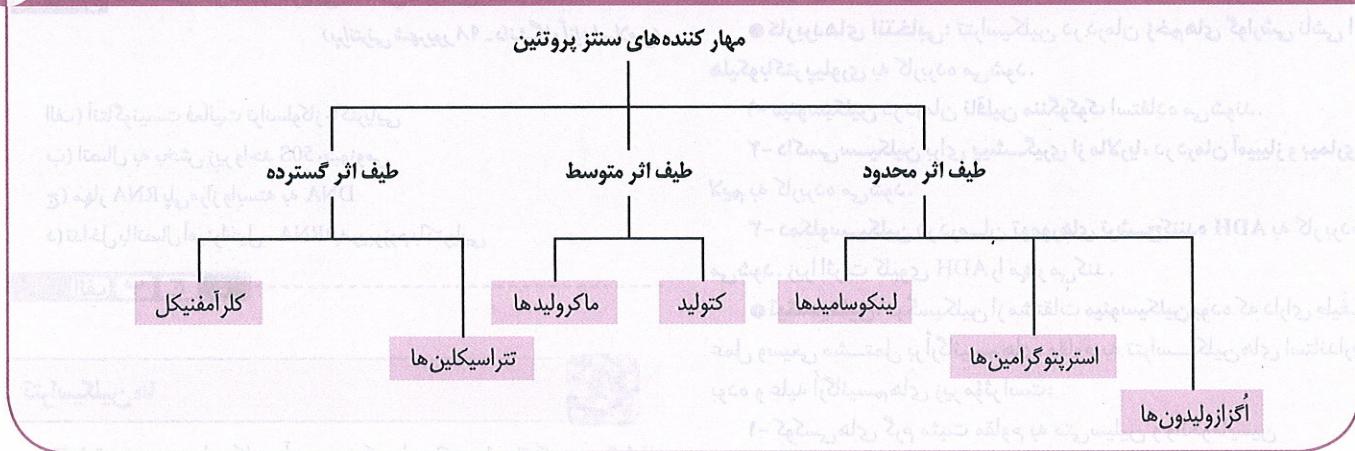


درصد سوالات فصل ۲۳ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۳۸

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- عوارض جانبی تتراسیکلین‌ها، ۲- اندیکاسیون‌های تجویز مکروولیدها، ۳- کلینداماکسین (کاربرد و عوارض)، ۴- عوارض کلرامفنیکل، ۵- لینزولید

## Preview



● **کلرامفنیکل (C):** کلرامفنیکل به زیر واحد 50s ریبوزومی متصل شده و ترانس پپتیداسیون را بلوک می‌کند (بلوک مرحله ۲).

● **ماکروولیدها (M):** تلیترومایسین، کلینداماکسین و مکروولیدها به زیر واحد 50s ریبوزومی متصل شده و ترانس پپتیداسیون را بلوک می‌کند (بلوک مرحله ۲).

● **سترپتوگرامین‌ها:** استرپتوگرامین‌ها برای اکثر ارگانیسم‌ها باکتریسیدال هستند. استرپتوگرامین‌ها به زیر واحد 50s ریبوزوم متصل شده و کانال خروجی ریبوزوم را مسدود می‌کند. همچنین سنتز tRNA را مهار می‌کند (آزاد در داخل سلول کم می‌شود).

● **لینزولید:** لینزولید عمدتاً باکتریواستاتیک بوده و به زیر واحد 50s ریبوزومی متصل می‌شود. لینزولید با بلوک تشکیل کمپلکس سه‌گانه tRNA - ریبوزوم - mRNA "mRNA" شروع سنتز پروتئین را مهار می‌کند.

● **توكسیسیتیه انتخابی دارویی:** عوارض انتخابی مهارکننده‌های سنتز پروتئین باکتری به واسطه تفاوت در محل هدف آنها قابل توجیه است.

## مکانیسم عمل

اکثر آنکی بیوتیک‌های این فصل، مهارکننده‌های باکتریواستاتیک سنتز پروتئین در سطح ریبوزوم هستند. محل اتصال این آنکی بیوتیک‌ها (بجز تتراسیکلین) بر روی زیر واحد ریبوزوم 50s است (شکل ۱-۲۳).

### مراحل سنتز پروتئین باکتری

● مرحله ۱: tRNA حاوی اسید آمینه ۶ (6) به ریبوزوم 70s متصل می‌شود.

● مرحله ۲ (ترانس پپتیداسیون): tRNA پپتیدیل (15) اسید آمینه‌های ۱ تا ۵ را به اسید آمینه ۶ متصل می‌کند.

● مرحله ۳: رهاسازی tRNA فاقد اسید آمینه

● مرحله ۴ (ترانس لوکاسیون): tRNA متصل به ۶ اسید آمینه به محل پپتیدیل (p-Site) منتقل می‌شود.

### مکانیسم عمل آنکی بیوتیک‌ها

● **تتراسیکلین‌ها (T):** تتراسیکلین‌ها به زیر واحد 30s ریبوزومی متصل شده و از اتصال tRNA شارژ شده با اسید آمینه به ریپتور کمپلکس ریبوزوم - mRNA جلوگیری می‌کند (بلوک مرحله ۱).

۳- کلامیدیا

۴- مایکوپلاسما

۵- برخی از تک یاخته‌ها (پروتوزا)

نکته‌ای بسیار مهم مقاومت به تتراسیکلین‌ها شایع است.

کاربردهای بالینی

کاربردهای اولیه

۱- تتراسیکلین‌ها برای درمان عفونت‌های مایکوپلاسما پنومونیه (در بزرگسالان)، ریکتزیا، کلامیدیا، ویریوها و بعضی از اسپیروکت‌ها، انتخابی هستند.

۲- داکسی‌سیکلین‌ها برای درمان اولیه پنومونی اکتسابی از جامعه به عنوان جایگزین ماقرولیدها به کار می‌رود (شکل ۲۳-۲).

کاربردهای ثانویه

۱- داروی جایگزین در درمان سیفیلیس

۲- درمان عفونت‌های تنفسی حساس به تتراسیکلین‌ها

۳- پیشگیری از عفونت در مبتلایان به برونشیت مزمن

۴- درمان لپتوسپیروز

۵- درمان آکنه

کاربردهای انتخابی: تتراسیکلین در درمان زخم‌های گوارشی ناشی از هلیکوباکترپیلوری به کاربرده می‌شود.

۱- مینوسیکلین در درمان ناقلین مننگوکوک استفاده می‌شوند.

۲- داکسی‌سیکلین برای پیشگیری از مalaria، در درمان آمیبیاز و بیماری لایم به کاربرده می‌شود.

۳- دملکو سیکلین در درمان تومورهای ترشح‌کننده ADH به کاربرده می‌شود. زیرا اثرات کلیوی ADH را مهار می‌کند.

تیگسیکلین: تیگسیکلین از مشتقات مینوسیکلین بوده که دارای طیف عمل وسیعی مشتمل بر ارگانیسم‌های مقاوم به تتراسیکلین‌ها استنداردد بوده و علیه ارگانیسم‌های زیر مؤثر است:

۱- کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به متی‌سیلین و وانکومایسین

۲- باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده بتالاکتاماز

۳- بی‌هوایزی‌ها

۴- کلامیدیا

۵- مایکوپلاکتری‌ها

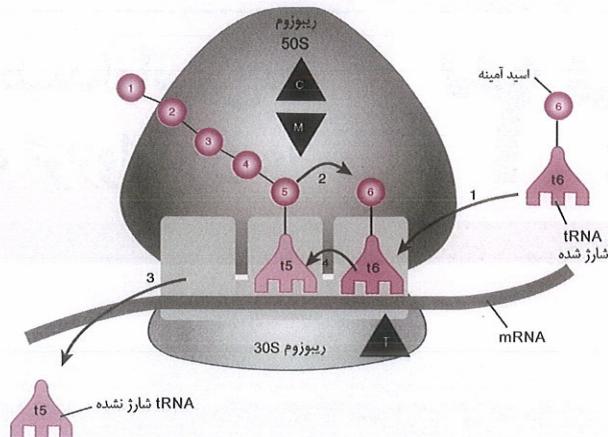
توجه! این دارو تنها به صورت وریدی مصرف می‌شود.

عوارض

اختلالات گوارشی: اثرات تتراسیکلین‌ها بر روی دستگاه گوارش از حالت تهوع و اسهال تا کولیت شدید و تهدیدکننده حیات متغیر است. تغییر در فلور طبیعی موجب کاندیدیاز (دهانی و واپیسال) و به طور نادر عفونت‌های باکتریال اضافه شوند با استافیلوکوک اورئوس و کلستردیوم دیفیسیل می‌شود.

استخوان‌ها و دندان‌ها: قرار گرفتن جنبین در معرض تتراسیکلین‌ها می‌تواند موجب دیسپلازی مبنای دندان و اختلالات در رشد استخوان شود. تتراسیکلین‌ها در کودکان خردسال نیز می‌توانند موجب دیسپلازی مبنای و دفورمیتی تاج دندان‌های دائمی شوند. مصرف تتراسیکلین‌ها در دوران حاملگی ممنوع است (۱۰۰٪ امتحانی).

هپاتوتوكسیس، یته: دوز بالای تتراسیکلین‌ها در زنان حامله و یا در مبتلایان به بیماری‌های زمینه‌ای کبدی می‌توانند اختلال عملکرد کبدی و حتی نکروز کبدی ایجاد کنند.



شکل ۲۳-۲۳. مراحل سنتز پروتئین باکتری و محل اثر آنتی‌بیوتیک‌ها  
C: کلامفین، M: ماقرولیدها، T: تتراسیکلین‌ها

مثال مکانیسم آثار ضدباکتریایی داکسی‌سیکلین کدام است؟

(پرانتزی شهریور ۹۸ - دانشگاه آزاد اسلامی)

الف) آنتاگونیست فعالیت ترانسلوکاز باکتریایی

ب) اتصال به بخش زیر واحد 50S ریبوزومی

ج) مهار RNA پلی‌مراز وابسته به DNA

د) تداخل با اتصال آمینو اسیل - آب RNA با ریبوزوم

الف ب ج د

## تتراسیکلین‌ها

طبقه‌بندی: تتراسیکلین، آنتی‌بیوتیک‌های باکتریو استاتیک و سیع الطیف هستند.

مکانیسم عمل: تتراسیکلین به زیر واحد 30s ریبوزوم متصل شده و از اتصال tRNA شارژ شده جلوگیری می‌کند (بلوک مرحله ۱).

### فارماکوکینتیک

۱- میزان جذب خوراکی تتراسیکلین‌ها متغیر بوده و ممکن است توسط غذا و کاتیون‌های چند ظرفیتی مانند کلسیم، آهن و آلومنیوم مختلط شود.

۲- تتراسیکلین‌ها توزیع بافتی گستردگی داشته و از جفت عبور می‌کنند.

۳- تمام تتراسیکلین‌ها وارد چرخه انتروهپاتیک می‌شوند.

۴- دفع داکسی‌سیکلین عمدتاً از راه مدفع و دفع سایر تتراسیکلین‌ها بیشتر از راه ادرار است.

۵- نیمه عمر داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین طولانی تراز سایر تتراسیکلین‌ها است.

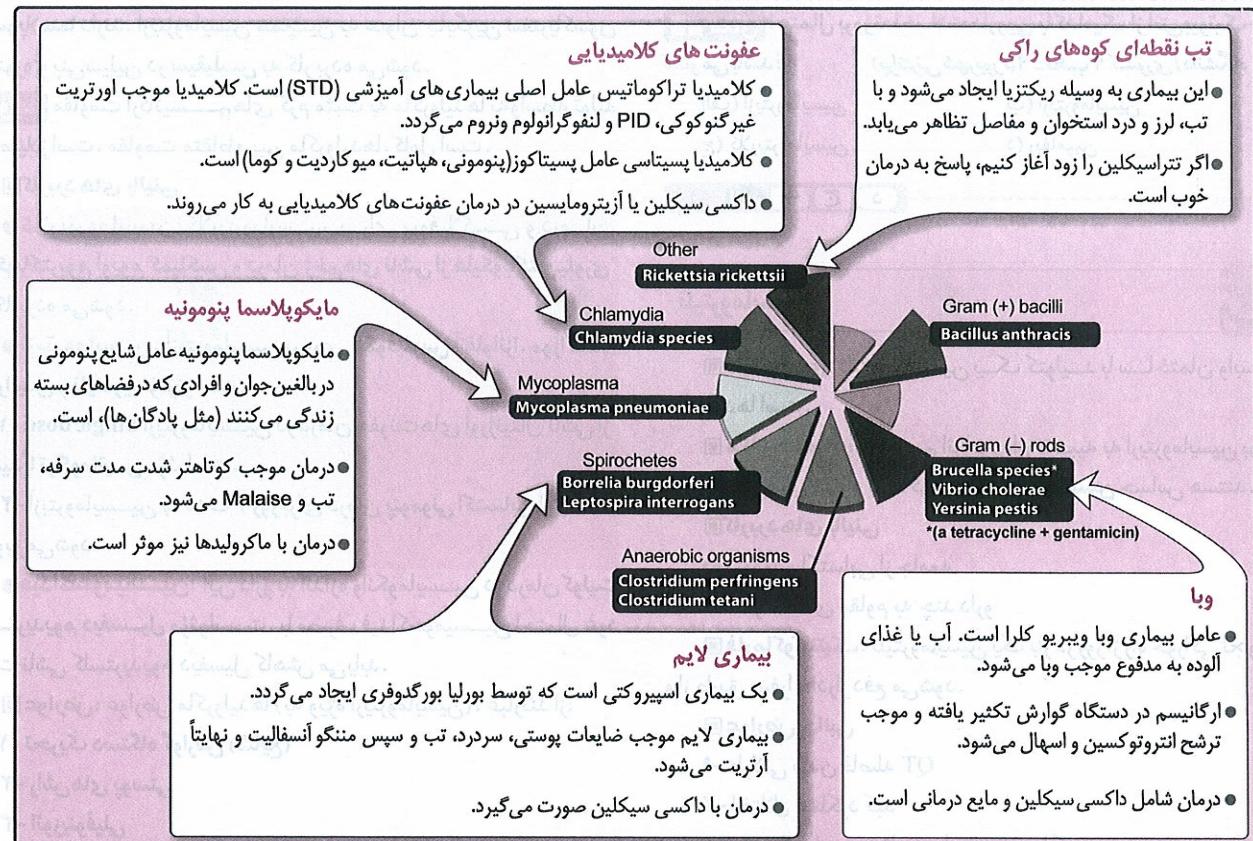
۶- تیگسیکلین (Tigecycline) تنها به صورت وریدی وجود داشته و از صفراء دفع می‌شود. نیمه عمر آن ۳۶ تا ۳۶ ساعت است.

### فعالیت ضدباکتریایی

تتراسیکلین‌ها، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیفی هستند که بر روی عوامل زیر مؤثر هستند:

۱- باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی

۲- ریکتزیا



شکل ۲۳-۲. کاربردهای درمانی تتراسیکلین‌ها



### ماکرولیدها

**■ انواع:** ماکرولیدها شامل اریترومایسین، آزیترومایسین و کلاریترومایسین هستند.

**فارماکوکنیتیک:** ماکرولیدها، فراهمی‌زیستی خوراکی خوبی دارند ولی جذب آزیترومایسین توسط غذا مختلط می‌شود. ماکرولیدها در بیشتر بافت‌های بدن توزیع می‌گردد، ولی سطح آزیترومایسین در بافت‌ها و فاگوسیت‌ها بسیار بیشتر از سطح پلاسمایی آن است.

#### روش‌های دفع

- اریترومایسین از طریق صفرادفع می‌شود.
- کلاریترومایسین از طریق متاپولیسیم کبدی و ترشح کلیوی بدون تغییر دفع می‌گردد.
- دفع اریترومایسین و کلاریترومایسین سریع بوده به طوری که نیمه عمر اریترومایسین، ۲ ساعت و کلاریترومایسین، ۶ ساعت است. دفع آزیترومایسین اغلب از راه ادراو و به صورت تغییر نیافته است. دفع آزیترومایسین کند بوده و نیمه عمر آن ۲ تا ۴ روز است.

#### فعالیت ضدبacterی

**اریترومایسین:** اریترومایسین بر روی کامپیلوباکتر، کلامیدیا، مايكوپلاسم، لژیونلا و کوکسی‌های گرم مثبت و بعضی از ارگانیسم‌های گرم منفی مؤثر است.

**آزیترومایسین و کلاریترومایسین:** شبیه به اریترومایسین بوده ولی فعالیت بیشتری بر علیه کلامیدیا، مايكوپلاکتیروم آویوم کمپلکس و [www.kaci.ir](http://www.kaci.ir)

**نفروتوکسیسیتیه:** مصرف تتراسیکلین تاریخ مصرف گذشته می‌تواند موجب سندروم فانکونی که نوعی اسیدوز توبولار کلیوی است، شود. تتراسیکلین‌ها هر چند به صورت مستقیم نفروتوکسیک نیستند ولی می‌توانند موجب تشدید اختلالات کلیوی زمینه‌ای شوند.

**حساسیت به نور:** تتراسیکلین‌ها به ویژه دمکلوسیکلین حساسیت پوست را به اشعه ماوراء‌بنفش افزایش می‌دهند.

**عوارض وستیبولی:** داکسی‌سیکلین و مینوسیکلین می‌توانند سبب سرگیجه برگشت پذیر وابسته به دوز شوند.

**مثال** بیماری با علائم پنومونی بسته شده و به دنبال بررسی میکروبیولوژی، استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین و وانکومایسین گزارش شده است. کدامیک از داروهای زیر می‌تواند در این بیمار مؤثر باشد؟ (پرانتزی - اسفند ۹۹)

- (الف) سیپروفلوکسازین  
(ب) آمیکاسین  
(ج) تیگسیکلین  
(د) ایمی‌پن

الف ب ج د

**مثال** دیسپلازی مینای دندان و اختلال رشد استخوان‌ها، از عوارض مصرف کدام دارو است؟ (پرانتزی شهریور ۹۱ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- (الف) داکسی‌سیکلین  
(ب) سیپروفلوکسازین  
(ج) سولفاماتکسازول  
(ج) کلرامفینیکل

الف ب ج د

- مثال** احتمال بروز تداخلات داروبی با کدامیک از آنتی بیوتیک‌های زیر  
 (پرانتزی شهریور ۹۵ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])
- کمتر می‌باشد؟  
 (الف) آریترومایسین  
 (ب) اریترومایسین  
 (ج) کلاریترومایسین  
 (د) ریفامپین

الف ب ج د



### تیلیترومایسین

- طبقه‌بندی:** تیلیترومایسین یک کتونیلید با ساختمان وابسته به ماکرولیدها است.
- مکانیسم اثر:** مکانیسم اثر این دارو شبیه به اریترومایسین بوده ولی برخی سوش‌های مقاوم به ماکرولید، به تیلیترومایسین حساس هستند.
- کاربردهای بالینی**
- ۱- پنومونی اکتسابی از جامعه
  - ۲- عفونت‌های مقاوم به چند دارو
- فارماکوکینتیک:** تیلیترومایسین یک بار در روز از راه خوراکی تجویز شده و از طریق صفراء و ادرار دفع می‌شود.
- عوارض جانبی**
- ۱- طلرانی شدن فاصله QT
  - ۲- اختلال عملکرد کبد
- تداخل داروبی:** تیلیترومایسین مهارکننده سیستم متابولیزه کننده داروبی CYP3A4 است.



### کلیندامایسین

- مکانیسم اثر:** کلیندامایسین تولید پروتئین‌های باکتریال را مانند ماکرولیدها مهار می‌کند.
- مقاومت به کلیندامایسین:** مکانیسم مقاومت به کلیندامایسین، متیلاسیون جایگاه زیر واحد 50s ریبوزومی است. هوازی‌های گرم منفی به صورت ذاتی به کلیندامایسین مقاوم هستند. مقاومت متقاطع بین کلیندامایسین و ماکرولیدها شایع است.
- فارماکوکینتیک**
- ۱- کلیندامایسین پس از جذب خوراکی، نفوذ بافتی خوبی دارد.
  - ۲- کلیندامایسین متابولیسم کبدی داشته و هم داروی بدون تغییر و هم متابولیزه از طریق صفراء و ادرار دفع می‌شوند.
- کاربردهای بالینی**

- عفونت‌های ناشی از باکتری‌های بی‌هوازی:** کاربرد اصلی کلیندامایسین، درمان عفونت‌های شدید ناشی از برخی باکتری‌های بی‌هوازی مثل باکتروبیوئیدها است (۱۰۰٪ امتحانی).
- کوکسی‌های گرم مثبت:** کلیندامایسین به عنوان یک داروی جایگزین بر علیه کوکسی‌های گرم مثبت (مثل استافیلکوک مقاوم به متی‌سیلین) مؤثر است.
- پروفیلاکسی آندوکاردیت:** در افراد مبتلا به بیماری دریچه‌ای و حساس به پنی‌سیلین، برای پروفیلاکسی در برابر آندوکاردیت از کلیندامایسین استفاده می‌شود.
- پنوموسیس تیس جیروووسی:** کلیندامایسین در برابر پنوموسیستیس جیروووسی فعال است.

- توكسیپلاسمایاریزی در گنوره و پنی‌سیلین در سیفیلیس به کار برده می‌شود.
- توجه!** مقاومت ارگانیسم‌های گرم مثبت به ماکرولیدها به واسطه تولید یک میتیاز است. مقاومت متقاطع بین ماکرولیدها، کامل است.

کاربردهای بالینی

- کلاریترومایسین:** کلاریترومایسین برای پروفیلاکسی و درمان ماکرولیدیوم آویوم کمپلکس و درمان زخم‌های ناشی از هلیکوپاتر پیلوری به کار برده می‌شود.

- آریترومایسین:** آریترومایسین بر روی هموفیلوس آنفلوانزا، موراکسلا کاتارالیس و نایسیریا مؤثر است.
- Single dose آریترومایسین:** در درمان عفونت‌های اورژنیتال ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس مؤثر است.
- ۲- آریترومایسین:** آریترومایسین به مدت ۴ روز برای درمان پنومونی اکتسابی از جامعه تجویز می‌شود.

- فیداکسومیسین:** این دارو به اندازه وانکومایسین در درمان گولیت کلستریدیوم دیفسیل مؤثر است. با مصرف فیداکسومیسین احتمال عود کولیت ناشی کلستریدیوم دیفسیل کاهش می‌یابد.

- عوارض:** عوارض ماکرولیدها (به ویژه اریترومایسین)، عبارتند از:

- ۱- تحریک دستگاه گوارش (شایع)

- ۲- راش‌های پوستی

- ۳- اتوزینوفیلی

- ۴- هپاتیت حاد کلستاتیک:** اریترومایسین استولات می‌تواند یک هپاتیت کلستاتیک حاد ناشی از ازدیاد حساسیت ایجاد کند که البته این عارضه در کودکان نادر بوده ولی در زنان بارداری که تحت درمان با اریترومایسین استولات قرار می‌گیرند، ریسک بروز این عارضه بیشتر است.

تداخلات داروبی

- ۱- اریترومایسین آنزیم سیتوکروم P450 کبدی را مهار نموده و موجب افزایش غلظت داروهای ضدانعقادی، تنوفیلین، دیگوکسین، کاربامازپین و سیپراپراید می‌شود.**
- ۲- آریترومایسین، سیتوکروم P450 کبدی را مهار نمی‌کند، لذا تداخلات داروبی در آن شایع نیست.**

- مثال** تک دوز کدام داروی زیر برای درمان عفونت ادراری کلامیدیا

- توصیه می‌شود؟  
 (پرانتزی اسفند ۹۷ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])
- (الف) سفیکسیم  
 (ب) جنتامایسین  
 (ج) آریترومایسین  
 (د) اوفلوكسازین

الف ب ج د

- مثال** کدامیک از داروهای زیر در درمان پنومونی آنیبیک اوپلیه ناشی از

- ماکرولید ایندوسیمایزین در کودکان انتخابی است؟  
 (پرانتزی شهریور ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])
- (الف) آریترومایسین  
 (ب) تتراسیکلین  
 (ج) کوآموکسیکلارو  
 (د) اوفلوكسازین

الف ب ج د

۲- این دارو وارد چرخه انتروهپاتیک شده و درصد کمی از آن هم بدون تغییر از راه ادرار دفع می‌گردد.

۳- قسمت اعظم دارو در کبد توسط گلوكورونوزیل ترانسفراز، غیرفعال می‌شود.

۴- کلرامفینیکل به راحتی از جفت و سدخونی- مغزی عبور می‌کند.

**فعالیت ضدمیکروبی**

۱- کلرامفینیکل معمولاً باکتریواستاتیک است.

۲- کلرامفینیکل بر روی هموفیلوس آنفلوانزا، نایسرویا منتھیتیدیس و باکتئوئیدها مؤثر است.

۳- کلرامفینیکل بر روی کلامیدیا مؤثر نیست.

۴- مقاومت به کلرامفینیکل به واسطه پلasmید صورت می‌گیرد.

**کاربردهای پالینی:** به علت عوارض زیاد کلرامفینیکل، کاربرد سیستمیک آن بسیار کم بوده و شامل موارد زیر است:

۱- به عنوان داروی جایگزین در عفونت‌های شدید سالمونلای

۲- درمان منثیت پنوموکوکی و مننگوکوکی در بیماران حساس به بتالاکتام‌ها

۳- عفونت‌های ریکترنایی

۴- عفونت‌های بی‌هوایی مثل باکتروئید فرازیلیس

**عوارض:** کلرامفینیکل اکثرًا به عنوان یک آنتی‌بیوتیک موضعی به کار می‌رود و کاربرد سیستمیک آن به دلیل عوارض زیاد، بسیار کم است.

**اختلالات گوارشی:** عوارض گوارشی ممکن است در اثر تحریک مستقیم یا اضافه شدن یک عفونت دیگر به ویژه کاندیدیاز رخ دهد.

**مغزاستخوان:** کلرامفینیکل با مهار بلوغ گلوبول‌های قرمز، میزان

ایتریوسیت‌های موجود در خون محیطی را کاهش می‌دهد. این عارضه

وابسته به دوز و برگشت‌پذیر است.

**آنمی آپلاستیک:** یک واکنش ایدیوستکراتیک نادر ناشی از کلرامفینیکل

بوده که غیرقابل برگشت بوده و می‌تواند موجب مرگ شود.

**سندرم کودک خاکستری:** این سندرم در شیرخواران و به ویژه

شیرخواران پرمه‌ماچور (به علت کمبود گلوكورونوزیل ترانسفراز کبدی) دیده

شده و با کاهش گلوبول‌های قرمز خون، سیانوز و کلپس قلبی- عروقی

مشخص می‌گردد.

**تداخلات دارویی:** کلرامفینیکل آنزیم‌های کبدی متاپولیزه کننده دارو را مهار نموده و لذا نیمه عمر فنی توئین، تولبوتامید و وارفارین را افزایش می‌دهد.

**مثال** تجویز کدامیک از داروهای زیر در بیماری که تحت درمان با وارفارین می‌باشد، خطر بروز خونریزی را افزایش می‌دهد؟

(پرانتزی - اسفند ۹۲)

- الف) کلرامفینیکل  
ب) ریفامپین  
ج) فنی توئین  
د) کاربامازین

الف ب ج د



### آنژازولیدون‌ها

**لینزولید:** لینزولید اولین عضو آنژازولیدون‌ها است.

**مکانیسم عمل:** لینزولید به محل 23s ریبوزومی RNA در زیر واحد 50s ریبوزوم متصل می‌شود.

**توكسیپلاس‌سیموز مرتبط با ایدز:** در ترکیب با پریتمامین جهت درمان توكسیپلاس‌سیموز ناشی از ایدز به کار می‌رود.

### عوارض

۱- تحریک دستگاه گوارش

۲- راش پوستی

۳- نوتropینی

۴- اختلال عملکرد کبدی

۵- کولیت سودومامبرانو (۱۰۰٪ امتحانی)

**مثال** کدامیک از داروهای زیر در درمان عفونت‌های ناشی از آرگانیسم‌های بی‌هوایی و کوکسی‌های گرم مثبت مؤثر است ولی بر باسیل‌های گرم منفی بی‌تأثیر است؟

(پرانتزی شهریور ۹۱ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) کلیندامایسین

ب) وانکومایسین

د) مترونیدازول

ج) کلرامفینیکل

الف ب ج د

**مثال** کولیت با غشاء کاذب (سودومامبرانو)، عارضه جانبی کدامیک از داروهای زیر است؟ (پرانتزی اسفند ۹۴ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

الف) مترونیدازول

ب) وانکومایسین

د) کلیندامایسین

ج) جنتامایسین

الف ب ج د

### استرپتوفرامین‌ها

**نمونه:** کینوپریستین - دالفوپریستین ترکیبی از دو استرپتوفرامین بوده که خاصیت باکتریوپسیدال دارد.

**فعالیت ضدمیکروبی:** استرپتوفرامین‌ها بر روی باکتری‌های زیر مؤثر هستند:

۱- پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین

۲- استافیلوکوک مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)

۳- استافیلوکوک مقاوم به وانکومایسین (VRSA)

۴- آنتروکوک فاسیوم مقاوم

**عوارض جانبی:** تجویز وریدی استرپتوفرامین‌ها، دردناک بوده و یک سندرم درد عضلانی - مفصلی ایجاد می‌کند.

**تداخلات دارویی:** استرپتوفرامین‌ها مهارکننده قوی CYP3A4 بوده، لذا سطح داروهای آستمیزول، سیازپراید، سیکلوسپورین، وارفارین، دیازپام و مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیرنوكلئوزیدی را بالا می‌برند.

### کلرامفینیکل

**مکانیسم اثر:** کلرامفینیکل به زیر واحد 50s ریبوزوم متصل شده و ترانس پپتیداسیون (مرحله ۲) را مهار می‌کند.

### فارماکوکینتیک

۱- کلرامفینیکل هم به شکل خوراکی و هم به صورت تزریقی مؤثر بوده و در تمام بافت‌ها توزیع می‌شود.

- ۷- تتراسیکلین‌ها در زنان حامله و یا در مبتلایان به بیماری زمینه‌ای کبد موجب اختلال عملکرد کبدی و حتی نکروز کبدی می‌شود.
- ۸- مصرف تتراسیکلین تاریخ مصرف گذشته می‌تواند سبب سندرم فانکونی شود.
- ۹- دفع آزیتروماکسین اغلب از راه ادرار و به صورت تغییر نیافته است. دفع آزیتروماکسین کند بوده و نیمه عمر آن ۲۴ روز است. از تریوماکسین از طریق صفرادفع می‌شود.
- ۱۰- علت مقاومت ارگانیسم‌های گرم مثبت به ماکرولیدها، تولید متیلاز و متیلاسیون محل اتصال در ریواحد ریبوزومی 50s است.
- ۱۱- آزیتروماکسین Single dose در درمان عفونت‌های اروثیتال ناشی از کلامیدیا تراکوماتیس مؤثر است.
- ۱۲- از تریوماکسین آنژیم سیتوكروم P450 کبدی را مهار نموده و موجب افزایش غلظت داروهای ضدانعقادی، تئوفیلین، دیگوکسین، کاربامازپین و سیپراپرید می‌شود.
- ۱۳- آزیتروماکسین، سیتوكروم P450 کبدی را مهار نمی‌کند، لذا تداخلات دارویی در آن شایع نیست.
- ۱۴- کاربرد اصلی کلیندامایسین، درمان عفونت‌های شدید ناشی از برخی باکتری‌های بی‌هوایی مثل باکتروئیدها است.
- ۱۵- در افراد مبتلا به بیماری دریچه‌ای و حساس به پنی‌سیلین، برای پروفیلاکسی در برابر آندوکاردیت از کلیندامایسین استفاده می‌شود.
- ۱۶- یکی از مهم‌ترین عوارض جانبی کلیندامایسین، کولیت سودومامبرانو است.
- ۱۷- قسمت اعظم کلرآمفینیکل در کبد غیرفعال می‌شود.
- ۱۸- دو عارضه مهم کلرآمفینیکل، عبارتند از:
  - (الف) آنمی آپلاستیک ناشی از سرکوب مغز استخوان
  - (ب) سندرم کودک خاکستری
- ۱۹- کلرآمفینیکل، نیمه عمر فنی توئین، تولبوتامید و وارفارین را افزایش می‌دهد.
- ۲۰- لینزولید برعلیه کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به پنی‌سیلین و وانکومایسین مؤثر است.
- ۲۱- لینزولید در صورت مصرف هم‌مان با داروهای SSRI می‌تواند ایجاد سندرم سروتونین را تسهیل کند.

یادداشت...:

● **فعالیت ضدبیکوبی:** لینزولید برروی پاتوژن‌های زیر مؤثر است:

۱- کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به پنی‌سیلین و وانکومایسین

۲- لیستریبا منوسیتوفیز

۳- کوئینه باکتری‌ها

● **فارماکوکینتیک:** لینزولید از راه خوراکی و تزریقی تجویز می‌گردد. این

دارو در کبد متاپولیزه شده و نیمه عمر آن ۴۰ تا ۶ ساعت است.

● **مقاومت دارویی:** مقاومت (که تا به حال نادر بوده است) شامل

کاهش میل اتصال دارو به جایگاه اتصالی خود می‌باشد.

● **کاربرد بالینی:** لینزولید باید جهت درمان عفونت‌های ناشی از

باکتری‌های گرم مثبت مقاوم به چند دارو نگه داشته شود.

● **عوارض جانبی:** ترومبوسیتوفی و نوتروپنی از عوارض لینزولید بوده که

اغلب در مبتلایان به سرکوب اینمی رخ می‌دهد.

● **تداخلات دارویی:** لینزولید در صورت مصرف هم‌مان با داروهای

SSRI می‌تواند ایجاد سندرم سروتونین را تسهیل کند.

■ **تدازولید:** تدازولید پیش داروی تدازولید فسفات و از نسل بعدی

اگرازولیدون‌ها است.

● **کاربرد بالینی:** تدازولید فعالیت خوبی برعلیه باکتری‌های گرم مثبت از

جمله استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) دارد.

■ **مثال لینزولید باکدامیک از داروهای زیر تداخل عمل داشته و نباید**

همزمان تجویز شود؟

(الف) مهارکننده‌های ACE

(ب) داروهای SSRI

(ج) بتاپلکرها

(د) آنتی‌کلینرژیک

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- مکانیسم عمل تتراسیکلین‌ها، مهار اتصال آمینوآسیل - tRNA به ریبوزوم باکتری‌ها است.

۲- دفع داکسی‌سیکلین عمدتاً از راه مدفع و دفع سایر تتراسیکلین‌ها بیشتر از راه ادرار است.

۳- تتراسیکلین‌ها برای درمان عفونت‌های مایکوپلاسمای پنومونیه، ریکتیزیا، کلامیدیا، ویبریوها (ویبا) و بعضی از اسپیروکوک‌ها، انتخابی هستند.

۴- تتراسیکلین در درمان زخم‌های گوارشی ناشی از هلیکوباکتر پیلوری به کار برده می‌شود.

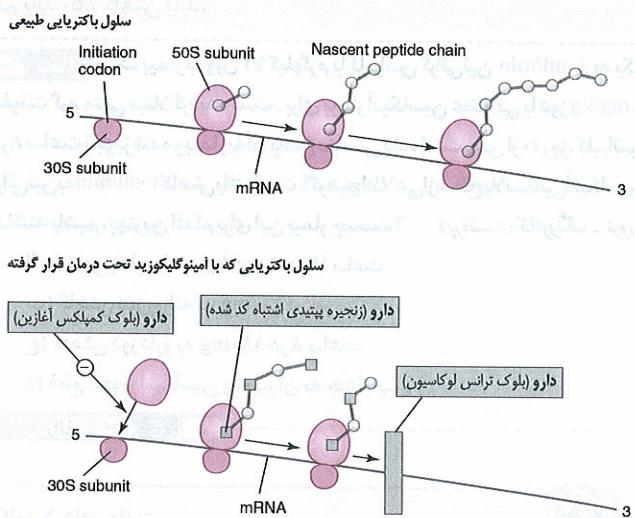
۵- تیگسیکلین برعلیه کوکسی‌های گرم مثبت مقاوم به متی‌سیلین و وانکومایسین مؤثر است.

۶- قرار گرفتن جنین در معرض تتراسیکلین‌ها می‌تواند موجب دیسپلازی مینای دندان و اختلالات رشد استخوان در جنین شود، به همین علت مصرف تتراسیکلین‌ها در دوران حاملگی ممنوع است.

درصد سوالات فصل ۲۴ در ۲۰ سال اخیر: ۱/۶۴

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

۱- عوارض آمینوگلیکوزیدها، ۲- اندیکاسیون تجویز اسپکتینومایسین



شکل ۲۴-۱. مکانیسم اثر آمینوگلیکوزیدها

پنومونیه) و انترکوک ها به علت عدم نفوذ به سلول نسبتاً به جنتامایسین و سایر آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند.

۲- تولید آنزیم های غیرفعال کننده توسط پلاسمید: مکانیسم اولیه مقاومت به آمینوگلیکوزیدها (به ویژه در باکتری های گرم منفی) تولید آنزیم های غیرفعال کننده توسط پلاسمید است.

۳- تغییر در محل اتصال به ریبوزوم: مقاومت به استرپتومایسین (که شایع است) به واسطه تغییر در محل اتصال به ریبوزوم است.

**مثال** کدامیک از موارد زیر از مکانیسم های عمل آمینوگلیکوزیدها (پرتوسست کاتزونگ - ترور) هستند؟

الف) باکتریوستاتیک است.

ب) به زیر واحد 50s ریبوزومی متصل می گردد.

ج) موجب اختلال در خواندن کد mRNA می شود.

د) پیتیدیل ترانسферاز را مهار می کند.

### روش های عملکرد آنتی بیوتیک ها

۱- **حداکثر غلظت مهارکننده (MIC):** برای اثربخشی آنتی بیوتیک ها، غلظت آنها در سرم باید بالاتر از MIC باشد.

۲- **اثر وابسته به مدت:** اثربخشی برخی از آنتی بیوتیک ها مثل پنی سیلین ها و سفالوسپورین ها وابسته به مدت است، یعنی هر چقدر مدت زمانی که سطح آنها بالاتر از MIC بوده، بیشتر باشد، تأثیر آنها نیز بیشتر خواهد بود.

۳- **اثر وابسته به غلظت:** اثربخشی برخی از آنتی بیوتیک ها از جمله آمینوگلیکوزیدها وابسته به غلظت بوده، به طوری که هر چقدر غلظت آنها از MIC بالاتر باشد، تعداد بیشتری از باکتری ها را از بین می برنند و این کار را سریعتر انجام می دهند؛ به همین دلیل آمینوگلیکوزیدها با دوز بالا و فقط یکبار در روز تجویز می شوند.

۴- **اثر متعاقب آنتی بیوتیکی:** آمینوگلیکوزیدها همچنین یک اثر بعد از آنتی بیوتیکی هم دارند، یعنی بعد از آنکه سطح پلاسمایی آنها به کمتر از مقادیر قابل اندازه گیری رسید، اثر کشنندگی باکتری آنها ادامه می یابد.

۵- **تجویز تجویز:** تجویز آمینوگلیکوزیدها به صورت تک دوز و با دوز بالا اثر بیشتر و عوارض کمتری نسبت به دوزهای کمتر و متعددتر دارد.

### مکانیسم عمل و مقاومت دارویی

**۱- مکانیسم عمل:** آمینوگلیکوزیدها اثر باکتریسیدی داشته و مهارکننده های ساخت پروتئین هستند. نفوذ این داروها به پوشش سلولی باکتری، وابسته به اکسیژن است؛ به همین علت بر روی بی هوازی های مطلق اثر ناچیزی دارند. آمینوگلیکوزیدها به زیر واحد 30s ریبوزومی متصل شده و در سنتز پروتئین با ۳ مکانیسم زیر تداخل ایجاد می کنند (شکل ۲۴-۱):

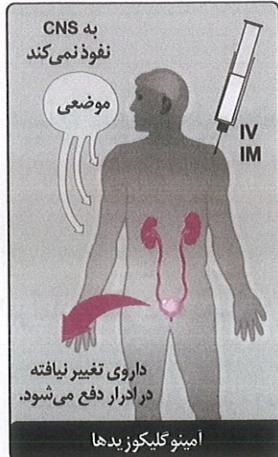
۱- بلوک ایجاد کمپلکس آغازین

۲- اختلال در خواندن mRNA

۳- مهار ترانس لوکاسیون

**۲- مکانیسم مقاومت دارویی**

۱- عدم نفوذ به داخل سلول: استرپتوموکوک ها (از جمله استرپتوموکوک



شکل ۲۴-۲. نحوه تجویز آمینو گلیکوزیدها

### ■ سایر کاربردها

#### ● استرپتومایسین

۱- استرپتومایسین در ترکیب با پنی سیلین در موارد زیر مؤثر بوده و به کار برده می شود:

الف) کاردیت انتروکوکی، ب) سل، ج) طاعون و د) تولارمی

۲- چون استرپتومایسین، عوارض گوشی (أتو توکسیسیتیه) دارد، اگر امکان استفاده از سایر داروها وجود داشته باشد، نباید از آن استفاده کرد.

● **آمیکاسین:** مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به استرپتومایسین ممکن است به آمیکاسین حساس باشد.

● **نئومایسین و کانامایسین:** به دلیل عوارض زیاد، این داروها تنها برای مصارف موضعی یا خوارکی (برای از بین بردن فلور روده) به کار می روند.

● **نتیل مایسین:** نتیل مایسین در درمان عفونت های خطرناک ناشی از میکرو ارگانیسم های مقاوم به سایر آمینو گلیکوزیدها به کار می رود. نتیل مایسین هم اکنون از بازار دارویی آمریکا حذف شده است.

● **اسپکتینومایسین:** این دارو به صورت Single dose عضلانی در درمان گونوره (داروی خط دوم درمان گنوره) کاربرد دارد. اسپکتینومایسین در محل تزریق عضلانی ممکن است موجب درد شود.

■ **مثال:** آقای ۲۵ ساله ای که با تشخیص گنوره کاندید دارو درمانی است، در سابقه پیشکی خود سابقه حساسیت شدید (آفافیلاکسی) به پنی سیلین G را ذکر می کند. تجویز کدامیک از گزینه های زیر برای وی ارجح است؟ (پرانتزی اسفند ۹۶ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

- الف) سفتیراکسون  
ب) اسپکتینومایسین  
ج) افلاکساسین  
د) نتیل مایسین

الف ب ج د

### عوارض

● **أتو توکسیسیتیه:** تمام آمینو گلیکوزیدها می توانند به دستگاه شنوایی یا وستیبولا ر آسیب وارد کنند که این آسیب ها ممکن است بروگشت ناپذیر باشند. ریسک اتو توکسیسیتیه به سطح پلاسمایی آمینو گلیکوزیدها بستگی دارد؛ همین علت در شرایط زیر خطر اتو توکسیسیتیه افزایش می یابد:

### فارما کوکنیتیک

آمینو گلیکوزیدها ترکیبات قطبی بوده و از راه خوراکی جذب نمی شوند، لذا برای ایجاد اثرات سیستمیک، این داروها باید به صورت تزریقی (عضلانی یا وریدی) تجویز شوند. آمینو گلیکوزیدها، نفوذ بافتی محدودی داشته و به راحتی از سد خونی - مغزی عبور نمی کنند.

■ **مکانیسم دفع:** راه اصلی دفع آمینو گلیکوزیدها، فیلتراسیون گلومرولی است. سطح پلاسمایی این داروها با تغییر عملکرد کلیه، تغییر می کند. دفع آمینو گلیکوزیدها مستقیماً با کلیرانس کراتی نین ارتباط داشته و در صورت طبیعی بودن عملکرد کلیه، نیمه عمر آمینو گلیکوزیدها، ۲-۳ ساعت است (شکل ۲۴-۲).

● **توجه:** در مبتلایان به نارسایی کلیه جهت پیشگیری از تجمع مقادیر توکسیک آمینو گلیکوزیدها، دوز دارو باید دقیقاً تنظیم شود.

● **یادآوری:** دفع آمینو گلیکوزیدها از طریق کلیه بوده و به طور مستقیم متناسب با کلیرانس کراتی نین است، لذا در نارسایی کلیه دوز این داروها باید اصلاح شود. یعنی اگر کلیرانس کراتی نین ۵۰٪ کاهش یافته، دوز آمینو گلیکوزید هم باید ۵۰٪ کاهش یابد.

■ **مثال:** یک بیمار به وزن ۷۲ کیلوگرم با کلیرانس کراتی نین  $80 \text{ ml/min}$  به یک عفونت گرم منفی مبتلا گردیده است. برای بیمار آمیکاسین عضلانی با دوز  $5 \text{ mg/kg}$  هر ۸ ساعت تجویز شده و بیمار به آن پاسخ مناسبی داده است. پس از ۲۰ روز کلیرانس کراتی نین به  $40 \text{ ml/min}$  کاهش یافته است. اگر هیچ اطلاعی از سطح پلاسمایی آمیکاسین نداشته باشیم، بهترین اقدام برای این بیمار چیست؟ (پرهتس است کاتزونگ - ترور) (الف) تجویز دارو با دوز  $5 \text{ mg/kg}$  هر ۱۲ ساعت

(ب) کاهش دوز روزانه به  $200 \text{ mg}$  در روز

(ج) کاهش دوز دارو به  $180 \text{ mg}$  هر ۸ ساعت

(د) قطع تجویز آمیکاسین و تغییر آن به جنتامایسین

الف ب ج د

### کاربردهای بالینی

■ **کاربردهای اصلی:** تفاوت اصلی آمینو گلیکوزیدها به میزان فعالیت آنها بر علیه با سیل های گرم منفی بستگی دارد.

● **باکتری های گرم منفی هوایی:** جنتامایسین، توبرامایسین و آمیکاسین داروهای مهمی برای درمان عفونت های خطرناک ناشی از باکتری های گرم منفی هوایی مانند E-Coli، انتروباکتر، کلیسیلا، پروتونس، پروویدنسیا سودوموناس و سوانشیا هستند.

● **سایر ارگانیسم ها:** آمینو گلیکوزیدها بر علیه ارگانیسم های زیر نیز فعال هستند:

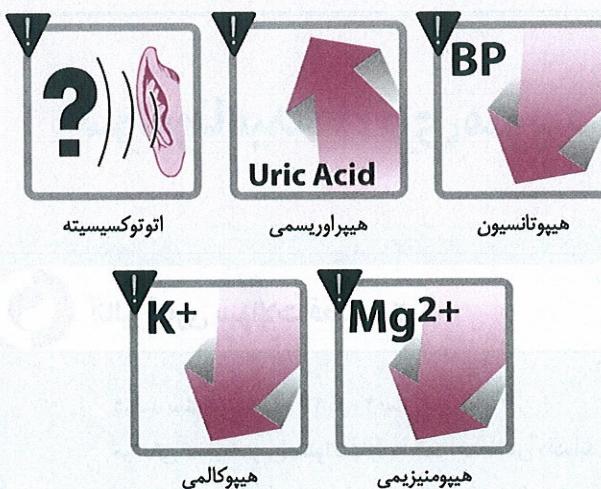
۱- هموفیلوس آنفلوانزا

۲- موراکسلا کاتارالیس

۳- شیگلا

■ **اثر سینرژیک با داروهای بتالاکتام:** آمینو گلیکوزیدها با آنتی بیوتیک مهارکننده سنتز دیواره سلولی اثر سینرژیک دارند. در اغلب موارد آمینو گلیکوزیدها در همراهی با آنتی بیوتیک های بتالاکتام به کاربرد می شوند. هنگامی که آمینو گلیکوزیدها به تنها تجویز می شوند، به طور قابل اعتمادی بر روی عفونت های ناشی از کوکسی های گرم مثبت مؤثر نیستند.

● **نکته ای بسیار مهم:** ترکیب آمینو گلیکوزیدها به همراه پنی سیلین در درمان عفونت های سودوموناسی، لیستریا بی و انتروکوکی به کاربرد می شود.



شکل ۲۴-۳. عوارض آمینوگلیکوزیدها

- کاهش دوز آمینوگلیکوزید به همان نسبت باید صورت گیرد. یعنی اگر کلیرانس کراتی نین ۵۰٪ کاهش یافت دوز آمینوگلیکوزید هم باید ۵۰٪ کاهش یابد.
- ۳- تجمع آمینوگلیکوزیدها در درون باکتری، وابسته به اکسیژن است، لذا باکتری های بی هوازی (مثل باکتروئید فرازیلیس) نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاوم هستند.
- ۴- اثر ضد باکتریایی آمینوگلیکوزیدها بیشتر وابسته به غلظت است تا وابسته به مدت. فعالیت آمینوگلیکوزیدها زمانی که سطح پلاسمای آنها بالای MIC باشد افزایش می یابد.
- ۵- بیماران مبتلا به دیابت که دچار اوتیت خارجی شده اند باید با ترکیبی از یک آمینوگلیکوزید و یک پنی سیلین وسیع الطیف درمان شوند.
- ۶- عوارض کلیوی توبرامايسین و جنتامايسین بیشتر از دیگر آمینوگلیکوزیدها می باشد.
- ۷- مهم ترین نشانه آسیب کلیوی، افزایش سطح سرمی آمینوگلیکوزید و سپس افزایش کراتی نین خون است.
- ۸- مصرف همزمان دیورتیک های قوس هنله (LOOP) شانس اوتوكسیسیته آمینوگلیکوزیدها را افزایش می دهد.
- ۹- آمینوگلیکوزیدها بهتر است یک بار در روز مصرف شوند، چرا که نسبت به دوزهای متعدد، کمتر توكسیک است. دوز دارو باید در مبتلایان به نارسایی کلیه براساس کراتی نین پلاسمایا BUN تنظیم شود.
- ۱۰- اسپکتینومایسین به صورت Single dose عضلانی در درمان گنوره (داروی خط دوم درمان گنوره) به کار برده می شود.
- ۱۱- آمیکاسین و کاناامايسین بیشتر سبب اختلالات شنوایی می شوند.
- ۱۲- جنتامايسین و توبرامايسین اغلب موجب اختلالات وستیبولا می گردند.
- ۱۳- دوزهای بالای آمینوگلیکوزید گاهی ممکن است اثرات مانند کورار داشته باشند و موجب فلچ تنفسی شوند.

- ۱- اختلال در عملکرد کلیه  
۲- مصرف همزمان دیورتیک های قوس هنله (Loop)
- **اختلالات شنوایی:** آمیکاسین و کاناامايسین بیشتر سبب اختلال شنوایی می شوند (شکل ۲۴-۳).

- **اختلالات وستیبولا:** جنتامايسین و توبرامايسین اغلب موجب اختلال وستیبولا می گردند.

□ **مصرف در حاملگی:** به دلیل آنکه در دوران حاملگی مصرف آمینوگلیکوزیدها موجب اوتوكسیسیته در جنین می شود، مصرف آنها در حاملگی کنتراندیکه است.

□ **آسیب به کلیه:** آسیب به کلیه به صورت ATN برگشت پذیر است. جنتامايسین و توبرامايسین بیشتر نفرو توکسیک هستند. آسیب به کلیه در بیماران زیر شایع تر است:

۱- بیماران سالخورده

۲- بیمارانی که به طور همزمان آمفوتريسین B، سفالوسپورین یا وانکومایسین مصرف می کنند.

□ **اختلال در محل اتصال عصب به عضله:** دوزهای بالای آمینوگلیکوزید گاهی ممکن است اثرات مانند کورار داشته باشند و موجب فلچ تنفسی شوند. فلچ تنفسی معمولاً با تجویز کلسیم و نئوستیگمین بهبود می یابد ولی ممکن است حمایت تنفسی لازم باشد.

□ **واکنش های پوستی:** شایع ترین آمینوگلیکوزیدی که موجب عوارض پوستی می شود، نئومایسین است. واکنش های پوستی به صورت واکنش آлерژیک و درماتیت تماسی تظاهر می یابند.

■ **مثال کدام عارضه سمی جنتامايسین ممکن است برگشت ناپذیر باشد؟**  
(دستیاری - اردیبهشت ۹۳)

- الف) سمیت کلیوی  
ب) سمیت عصبی  
ج) فلچ تنفسی  
د) سمیت وستیبولا

الف ب ج د

■ **مثال بلوك عصبي - عضلانی که ممکن است منجر به فلچ تنفسی شود، از عوارض مصرف دوز بالای کدامیک از داروهای زیراست؟** (پرانترنی - شهریور ۹۹)  
(الف) کوتزیم و کسازوول  
(ب) افکوساسین  
(ج) کلرآمفینیکل

الف ب ج د

■ **مثال** کدام عارضه سمی جنتامايسین ممکن است برگشت ناپذیر باشد؟  
(دستیاری - اردیبهشت ۹۳)

- الف) سمیت کلیوی  
ب) سمیت عصبی  
ج) فلچ تنفسی  
د) آمیکاسین

الف ب ج د

PLUS

Next Level

یادم باشد که

#### GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- آمینوگلیکوزیدها، باکتریسیدال هستند. مکانیسم اثر آنها مهار ساخت پروتئین بوده که به اجزاء زیر واحد 30s ریبوزوم متصل شده و موجب اختلال خواندن گد mRNA می شوند.

۲- مانیتورینگ سطح پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها در هنگام تجویز این داروها مهم است. اگر کلیرانس کراتی نین در طی درمان کاهش یابد،



درصد سوالات فصل ۲۵ در ۲۰ سال اخیر: ۳/۹%

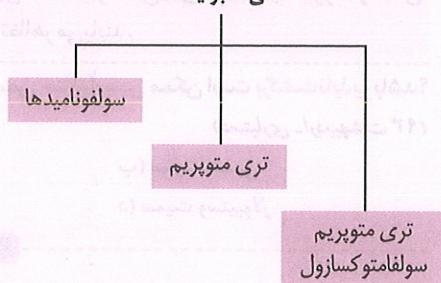
مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- اندیکاسیون‌های سولفونامیدها و کوتیریموکسازول، ۲- عوارض جانبی فلوروکینولون‌ها

## Preview

### سولفونامیدها، تری متیپریم و فلوروکینولون‌ها

#### آنالیز متابولیت‌ها



#### فلوروکینولون‌ها

طیف اثر محدود  
نسل اول  
(نورفلوکسین)

طیف اثر گسترده

نسل دوم  
(سیپروفلوکسین)

نسل سوم  
(لووفلوكسین)

### فارماکوکینتیک

۱- خصوصیات فارماکوکینتیک سولفونامیدها، عبارتند از: نفوذ بافتی متوسط، متابولیسم کبدی و دفع از طریق ادرار (داروی تغییرنیافته یا متابولیت‌های استیلله آن)

۲- ادرار اسیدی موجب کاهش حلالیت دارو و در نتیجه رسوب دارو یا متابولیت‌های آن می‌شود.

۳- به علت محدودیت‌های ناشی از حلالیت دارو، از ترکیب ۳ سولفونامید (تریپل سولفلا) جهت کاهش احتمال رسوب هریک از داروها استفاده می‌شود.

● **طبقه‌بندی:** سولفونامیدها به گروه‌های زیر طبقه‌بندی می‌شوند:

۱- کوتاه‌اثر: سولفی‌سوکسازول  
۲- اثر متوسط: سولفاماتوکسازول

۳- طولانی‌اثر: سولفادوكسین

☞ **نکته‌ای بسیار مهم:** سولفونامیدها به پروتئین‌های پلاسمای جایگاهی مشترک با بیلی‌روبین و سایر داروها متصل می‌شوند.

### داروهای ضد فولات

### طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک

■ **طبقه‌بندی:** داروهای ضد فولات که در درمان بیماری‌های عفونی به کار برده می‌شوند به دو دسته کلی زیر تقسیم می‌شوند:

۱- سولفونامید: با مهار آنزیم دی‌هیدروپرترات سنتاز در باکتری‌ها، ساخت اسید فولیک را مهار می‌کنند.

۲- تری‌متیپریم: مهارکننده انتخابی دی‌هیدروفولات ردوکتاز است.

■ **سولفونامیدها:** سولفونامیدها، ترکیبات اسیدی ضعیفی بوده که از نظر ساختمانی شبیه به  $\beta$ -آمینوبنزوئیک اسید (PABA) هستند.



## مقاومت دارویی

■ مقاومت به سولفونامیدها: مقاومت به سولفونامیدها شایع بوده و به واسطه پلاسمید و با مکانیسم‌های زیر ایجاد می‌شود:

۱- کاهش تجمع دارو در داخل سلول

۲- افزایش تولید PABA توسط باکتری

۳- کاهش حساسیت دی‌هیدروپترات سنتاز به سولفونامیدها

■ مقاومت به تریمتوپریم: مقاومت به تریمتوپریم به علت تولید دی‌هیدروفولات ردوکتاز با تمایل کمتر به دارو است.



## کاربردهای بالینی

■ سولفونامیدها: سولفونامیدها بر روی عوامل زیر مؤثر هستند:

۱- ارگانیسم‌های گرم مثبت و گرم منفی

۲- کلامیدیا

۳- نوکاردیا

● عفونت‌های ادراری ساده: تریپل‌سولفا و سولفی‌سوکسازول به صورت خوارکی استفاده می‌شوند.

● عفونت‌های چشمی: سولفاستامید به صورت موضعی جهت عفونت‌های چشمی به کار برده می‌شود.

● عفونت‌های ناشی از سوختگی: مافنید و سیلور‌سولفادیازین به صورت موضعی جهت عفونت‌های ناشی از سوختگی به کار برده می‌شوند.

● کولیت اولسرو و آرتربیت رومانوئید: سولفاسالازین خوارکی در درمان این بیماران تجویز می‌شود.

● توکسپولاسموز: سولفادیازین به همراه پریماتامین (مهارکننده دی‌هیدروفولات ردوکتاز) به همراه فولینیک اسید به صورت خوارکی در درمان توکسپولاسموز به کار برده می‌شوند.

■ تریمتوپریم - سولفامتوکسازول (TMP-SMZ): این دارو برای موارد زیر به کار برده می‌شوند:

۱- عفونت‌های ادراری، تنفسی، گوش و سینوس ناشی از هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلاکاتارالیس

۲- عفونت‌های ناشی از آنرموناس هیدروفیلادر مبتلایان به نقص ایمنی

۳- پیشگیری و درمان پنومونی ناشی از پنوموسیستیس کارینی

۴- پیشگیری و درمان توکسپولاسموز در مبتلایان به ایدز

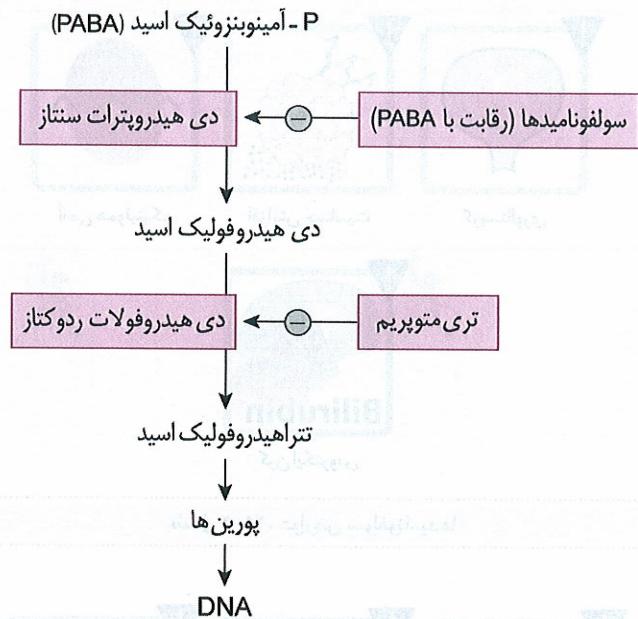
۵- داروی انتخابی برای نوکاردیازیس

۶- داروی کمکی دروبا، تیفوئید و شیگلوز

۷- عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و لیستریا منوستیتوژن

! توجه در بیمارانی که نمی‌توانند به صورت خوارکی از TMP-SMZ استفاده کنند، جهت درمان پنومونی پنوموسیستیس تیس شدید و سپسیس گرم منفی از نوع وریدی آن استفاده می‌شود.

یادداشت::



شکل ۲۵-۱. اثرات مهاری سولفونامیدها و تری‌متوپریم بر سنتز اسید فولیک

■ تری‌متوپریم: تری‌متوپریم از نظر ساختمانی شبیه به اسید فولیک است. این دارو یک باز ضعیف بوده و در محیط‌های اسیدی نظیر ترشحات پروستات و واژن به مقادیر بالایی می‌رسد.

● فارماکوکینتیک: درصد بالایی از دارو به صورت تغییر نکرده از ادارد دفع می‌شود. نیمه عمر تری‌متوپریم مانند سولفامتوکسازول (۱۰ تا ۱۲ ساعت) است.



## مکانیسم عمل

■ سولفونامیدها: سولفونامیدها باکتریوستاتیک بوده و با مکانیسم‌های زیر سنتز اسید فولیک را مهار می‌کنند (شکل ۲۵-۱):

۱- مهار رقابتی آنژیم دی‌هیدروپترات سنتاز

۲- تولید فرم غیرفعال اسید فولیک (به عنوان سوبسترای آنژیم)

! توجه از آنجایی که سلول‌های پستانداران اسید فولیک نمی‌سازند، لذا سولفونامیدها به طور اختصاصی بر روی باکتری‌ها اثر می‌کنند.

■ قدری‌متوپریم: تری‌متوپریم مهارکننده انتخابی دی‌هیدروفولات ردوکتاز باکتری بوده و از ایجاد اسید فولیک فعال در باکتری جلوگیری می‌کنند.

■ تری‌متوپریم به همراه سولفامتوکسازول: وقتی این دو دارو به صورت ترکیبی استفاده می‌شود، با اثر سینزیتیک موجب بلوک متوالی سنتز فولات می‌شود؛ این ترکیب دارویی برای ارگانیسم‌های حساس باکتریوسیدال است.

■ مثال کدامیک از آنتی‌بیوتیک‌های زیر از طریق مهار آنژیم دی‌هیدروپترات سنتاز عمل می‌کند؟ (پرانترنی شهریور ۹۳ - قطب ۱۰ کشوری /دانشگاه تهران)

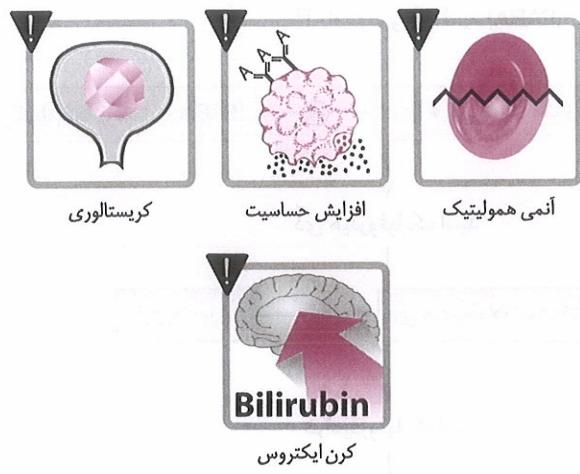
(الف) آمینوگلیکوژیدها

(ب) پنی‌سیلین‌ها

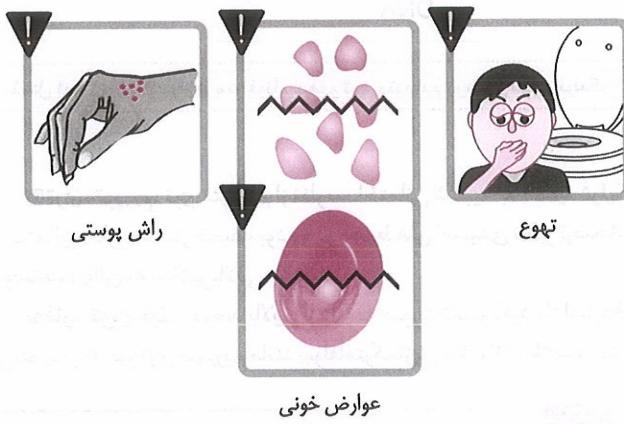
(ج) سولفونامیدها

(د) سفالوپورین‌ها

الف ب ج د



شکل ۲۵-۲. عوارض سولفونامیدها



شکل ۲۵-۳. عوارض کوتريموكسازول

## فلوروکینولون‌ها

- طبقه‌بندی و فارماکوکینتیک**
- طبقه‌بندی:** فلوروکینولون‌ها براساس طیف عملکرد ضدبیکوبی به نسل‌های مختلف طبقه‌بندی می‌شوند:
- نسل اول:** نورفلوکسازین (مشتق از نالیدیکسیک اسید) برعلیه پاتوژن‌های شایع عفونت ادراری مؤثر است.
  - نسل دوم:** سیپروفلوکسازین و افلوکسازین فعالیت بیشتری نسبت به باکتری‌های گرم منفی داشته و همچنین برعلیه گنوكوک، بسیاری از گوکسی‌های گرم مثبت، مایکوباکتری و ارگانیسم‌های پنومونی آتیپیک (مایکوپلاسم پنومونیه و کلامیدوفیلا پنومونیه) مؤثر هستند.
  - نسل سوم:** لوفولوکسازین، جمی‌فلوکسازین و مُوکسی‌فلوکسازین فعالیت کمتری علیه باکتری‌های گرم منفی (نسبت به سیپروفلوکسازین و افلوکسازین) داشته و فعالیت بیشتری نسبت به گوکسی‌های گرم مثبت شامل استرپتوكوک پنومونیه و برخی سوش‌های انتروكوک (MRSA) دارد.

## عوارض جانبی و تداخلات دارویی

### عوارض سولفونامیدها

#### افزایش حساسیت

- ۱- واکنش‌های آلرژیک از جمله راش پوستی و تب از عوارض شایع هستند.
- ۲- این داروها با سولفونامیدهای دیگر و داروهای مشابه از لحاظ ساختاری (داروهای کاهش دهنده قند خون خوارکی و تیازیدها)، واکنش آلرژیک متقاطع دارند (شکل ۲۵-۲).
- ۳- درماتیت اکسفلویاتیو، سندروم استیونس - جانسون و پلی آرتیت ندوza از عوارض نادر هستند.

- عوارض گواراشی:** تهوع، استفراغ و اسهال شایع هستند. اختلال خفیف عملکرد کبدی ممکن است رخ دهد، ولی هپاتیت شایع نیست.

- عوارض خونی:** این عوارض نادر بوده و عبارتند از: گرانولوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی آپلاستیک و همولیز حاد در مبتلایان به کمبود G6PD

- عوارض کلیوی:** رسوب سولفونامیدها در ادرار اسیدی موجب کریستالوری و هماچوری می‌شود.

### تداخلات دارویی سولفونامیدها

- ۱- سولفونامیدها با وارفارین و متورکسات در اتصال به پروتئین‌های پلاسم رقابت کرده، و سبب افزایش موقت غلظت پلاسمایی این داروها می‌شوند.
- ۲- سولفونامیدها می‌توانند بیلی‌روبن را از پروتئین‌های پلاسم جدا کنند و اگر در ۳ ماهه سوم حاملگی مصرف شوند می‌توانند موجب کرن‌ایکتروس در نوزاد شوند.

- عوارض تری‌متوپریم:** تری‌متوپریم می‌تواند موجب آنمی مگالوبلاستیک، لکپنی و گرانولوسیتوپنی شود که با اضافه کردن اسید فولینیک از بین می‌رود.

- عوارض TMP-SMZ:** ممکن است هر کدام از عوارض سولفونامیدها ایجاد شود و در مبتلایان به ایدز که تحت درمان با TMP-SMZ هستند، عوارضی مانند تب، راش، لکپنی و اسهال به طور شایع دیده می‌شوند.

- مثال:** بیماری که مبتلا به عفونت ادراری بوده، بعد از دریافت آنتی‌بیوتیک با علائم درماتیت اکسفلویاتیو مراجعه کرده است. کدام دارو ممکن است این عارضه را ایجاد کرده باشد؟

(پرانتزی اسفند ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- الف) پنی‌سیلین G پروکائین  
ب) جنتامایسین  
د) سیپروفلوکسازول  
ج) کوتريموكسازول

الف ب ج

- مثال:** کدامیک از داروهای زیر در صورت مصرف در ۳ ماهه آخر حاملگی خطریرقان نوزادی را افزایش می‌دهد؟

- (پرانتزی اسفند ۹۳ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])
- الف) سیپروفلوکسازین  
ب) کوتريموكسازول  
د) سفتیریاکسون  
ج) وانکومایسین

الف ب ج

۱- کاهش تجمع داخل سلولی دارو به علت تولید پمپ‌های خروج دارو یا تغییر در ساختمان پورین (در باکتری گرم منفی). مکانیسم‌های خروج دارو، عامل ایجاد مقاومت در مایکروب‌اکتریوم توبرکلوزیس، استافیلوکوک ارئوس و استرپتوكوک پنومونیه هستند.

۲- تغییر در حساسیت آنژیم‌های هدف

۳- موتاسیبون درژن A که DNA gyrase را گذ می‌کند، علت مقاومت به گنوكوک است.

**مثال** کدام آنتی‌بیوتیک زیر با مکانیسم مهار آنژیم توبوایزومراز II عمل می‌کند؟ (پرانتزی شهریور ۹۱- قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

- الف) سیپروفلوکسازین  
ب) جنتامایسین  
ج) تتراسیکلین  
د) مپیروسین

الف ب ج د



### کاربردهای بالینی

۱- فلوروکینولون‌ها در درمان عفونت‌های ادراری- تناسلی و گوارشی که توسط ارگانیسم‌های گرم منفی مانند گنوكوک، E-Coli، کلیسیلا پنومونیه، کمپیلوباکتریزی، انتروباکتر، سودوموناس آئروژینوزا، سالمونلا و شیکلا ایجاد می‌شوند؛ به کار می‌روند.

۲- فلوروکینولون‌ها در درمان عفونت‌های مجاری هوایی، پوست و بافت نرم مؤثر هستند.

۳- سیپروفلوکسازین و اف‌لوکسازین به صورت تک دوز خوارکی به عنوان جایگزین سفتیریاکسون یا سفکسیم در بیماری گنوره به کار می‌روند، ولی در حال حاضر به علت مقاومت توصیه نمی‌گردد.

۴- لوفلوكسازین در پنومونی کسب شده از جامعه (مثلًاً پنومونی ناشی از مایکوپلاسم، کلامیدیا و لژیونلا) مؤثر است.

۵- جمی‌فلوکسازین و موکسی‌فلوکسازین وسیع الطیف ترین داروهای این گروه بوده و بر روی گرم مثبت‌ها، گرم منفی‌ها، عوامل پنومونی آتیپیک و برخی بی‌هوایی‌ها مؤثر هستند.

۶- فلوروکینولون‌ها در درمان ناقلین مننگوکوک، درمان سل و درمان پروفیلکتیک در مبتلایان به نوتروپنی مؤثر هستند.

۷- اف‌لوکسازین، کلامیدیا تراکوماتیس را ریشه‌کن می‌کند، اما به یک دوره ۷ روزه درمان نیاز دارد.

**مثال** کدامیک از داروهای زیر در پنومونی‌های آتیپیک ناشی از لژیونلا، کلامیدیا و مایکوپلاسم کاربرد دارد؟ (پرانتزی اسفند ۹۶- قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- الف) سفیکسیم  
ب) لوفلوكسازین  
ج) کواموکسی‌کلاو  
د) وانکومایسین

الف ب ج د



### عوارض و تداخلات دارویی

#### عوارض جانبی

**عوارض گوارشی:** شایع‌ترین عارضه فلوروکینولون‌ها، دیسترس گوارشی است.

!**توجه** فلوروکینولون‌های نسل سوم اکثرًا به عنوان "فلوروکینولون‌های تنفسی" شناخته می‌شوند.

**نکته** داروهای جدیدتر (جمی‌فلوکسازین و موکسی‌فلوکسازین)، فلوروکینولون‌های با وسیع‌ترین طیف اثر بوده که بر علیه بی‌هوایی‌ها، فعالیت بیشتری دارند.

**فارماکوکینتیک:** فلوروکینولون‌ها فراهمی‌زیستی خوارکی خوبی دارند (که البته آنتی‌اسیدها می‌توانند در آن تداخل ایجاد کنند). این داروهای اکثر بافت‌ها نفوذ می‌کنند، اگرچه نورفلوکسازین در بیشتر عفونت‌های سیستمیک به سطح پلاسمایی مناسبی نمی‌رسد. نیمه عمر فلوروکینولون‌ها معمولاً ۳ تا ۸ ساعت است.

**متابولیسم و دفع:** راه اصلی دفع فلوروکینولون‌ها از طریق کلیه و با ترشح فعال توبولی است (که با پروپنسید بلوك می‌شود)، بنابراین در صورت وجود اختلال در عملکرد کلیه کاهش دوز دارو الزامی است.

**نکته‌ای بسیار مهم** موکسی‌فلوکسازین از طریق غیرکلیوی و توسط متابولیسم کبدی و ترشح به صفر دفع می‌شود؛ لذا در درمان عفونت ادراری توصیه نمی‌شود.

**مثال** مهم‌ترین مزیت فلوروکینولون‌های نسل سوم نظیر لوفلوكسازین بر فلوروکینولون‌های نسل دوم نظیر سیپروفلوکسازین چیست؟ (دستیاری-اردیبهشت ۹۷)

- الف) اثر بهتر بر باکتری‌های گرم منفی  
ب) اثر بهتر بر کوکسی‌های گرم مثبت  
ج) عوارض جانبی کمتر بر عملکرد قلب  
د) عبور از سد خونی - مغزی

الف ب ج د

**مثال** تجویز کدامیک از فلوروکینولون‌های زیر در عفونت‌های ادراری توصیه نمی‌شود؟ (پرانتزی شهریور ۹۵- قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- الف) سیپروفلوکسازین  
ب) اف‌لوکسازین  
ج) گاتی‌فلوکسازین

الف ب ج د

### مکانیسم عمل و مقاومت دارویی

**مکانیسم عمل:** فلوروکینولون‌ها، باکتریسیدال بوده و ساخت DNA باکتریایی را با مکانیسم‌های زیر مختلف می‌کنند:

۱- مهار توبوایزومراز II (DNA gyrase) به ویژه در ارگانیسم‌های گرم منفی

۲- مهار توبوایزومراز IV به خصوص در ارگانیسم‌های گرم مثبت

**اثر متعاقب آنتی‌بیوتیکی:** فلوروکینولون‌ها نیز مانند آمینوکلیکوزیدها، اثرات متعاقب آنتی‌بیوتیکی داشته و رشد باکتری را حتی پس از اینکه سطح پلاسمایی دارو به پائین تراز MIC باکتری رسید، مهار می‌کنند.

**مقاومت دارویی:** مقاومت به نسل دوم فلوروکینولون‌ها به ویژه در کمپیلوباکتریزی، گنوكوک، کوکسی‌های گرم مثبت (مثلًاً MRSA)، سودوموناس آئروژینوزا و سرآشیا به سرعت در حال گسترش است.

مکانیسم‌های ایجاد مقاومت، عبارتند از:

PLUS

Next Level

## یادم باشد که

## GUIDELINE &amp; BOOK REVIEW

- تری متیپریم - سولفامتوکسازول در درمان و پیشگیری توکسیپلاسموز در میتلایان به ایدز به کار برده می شود.
- فلوروکینولون های نسل دوم مثل سیپروفلوکساسین در اسهال ناشی از باکتری های گرم منفی (مثل E-Coli, شیگلا و سالمونلا) بسیار مؤثر هستند.
- در کودکان به علت احتمال آسیب به غضروف نباید از فلوروکینولون ها استفاده کرد.
- آتنی اسیدها، فراهمی زیستی فلوروکینولون های خوارکی را کم می کنند.
- نه اختلالات کبدی و نه اختلالات کلیوی کتراندیکاسیونی برای مصرف فلوروکینولون ها نیستند. اکثر فلوروکینولون ها حذف کلیوی دارند و دوز آنها باید زمانی که کلیرانس کراتین نین به زیر ۵۰ ml/min رسید، تعديل شود. مُوكسیفلوکساسین از طریق کبد دفع می شود.
- راش پوستی شایع ترین عارضه جانی سولفونامیدها هستند.
- در سه ماهه سوئم حاملگی و نوزادان به علت خطرکرن ایکتروس نباید از سولفونامیدها استفاده کرد.
- مصرف فلوروکینولون ها در حاملگی و کودکان زیر ۱۰ سال کتراندیکه است چرا که احتمال آسیب به غضروف در حال رشد در آن وجود دارد.
- در افراد مبتلا به کمبود فولات، تجویز اسید فولیک می تواند از آنمی ناشی از تری متیپریم جلوگیری نماید. در افراد مبتلا به کمبود فولات تجویز تری متیپریم (به تنهایی یا همراه با سولفی سوکسازول) می تواند موجب لکوپنی و ترومبوسیتوپنی شود.
- سیپروفلوکساسین به طور شایع برای درمان عفونت های ادراری به کار برده می شود. همچنین برروی بیشتر سوش های ایجاد کننده اوتیت میانی از جمله هموفیلوس آنفلوآنزا و پنوموکوک مؤثر است.

## ● سایر عوارض

- راش پوستی
- سردرد
- منگی و گیجی
- بی خوابی
- مختل شدن تست های کبدی
- فنتوتوكسیسیته
- نوروتوكسیسیته
- تاندونیت و پارگی تاندون (۱۰٪ امتحانی)
- عفونت های فرصت طلب با کاندیدا آلبیکانس و استرپتوكوک ها

■ مصرف در حاملگی و کودکان: فلوروکینولون ها موجب آسیب به غضروف های در حال رشد شده و موجب آرتروپاتی می گردند؛ لذا مصرف آنها در دوران حاملگی و در کودکان توصیه نمی شود.

## ■ تداخلات دارویی

- فلوروکینولون ها غلظت پلاسمایی تنوغیلین و سایر متیل گزانتین ها را افزایش می دهند.
- فلوروکینولون های جدید مانند جمی فلوکساسین، لووفلوکساسین و مُوكسی فلوکساسین فاصله QT را طولانی می کنند. این داروها را نباید در افرادی که QT طولانی دارند و یا بیمارانی که داروهای ضد آریتمی کلاس III و استفاده می کنند، تجویز کرد (۱۰٪ امتحانی).

■ مثال مصرف کدامیک از آتنی بیوتیک های زیر ممکن است موجب التهاب و حتی پارگی تاندون شود؟

- (پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])
- (الف) سولفامتوکسازول
  - (ب) لووفلوکساسین
  - (ج) سفتربیاکسون
  - (د) اریتوپرایسین

الف ب ج د

■ مثال طولانی شدن فاصله QT عارضه کدام دسته از آتنی بیوتیک ها می باشد؟

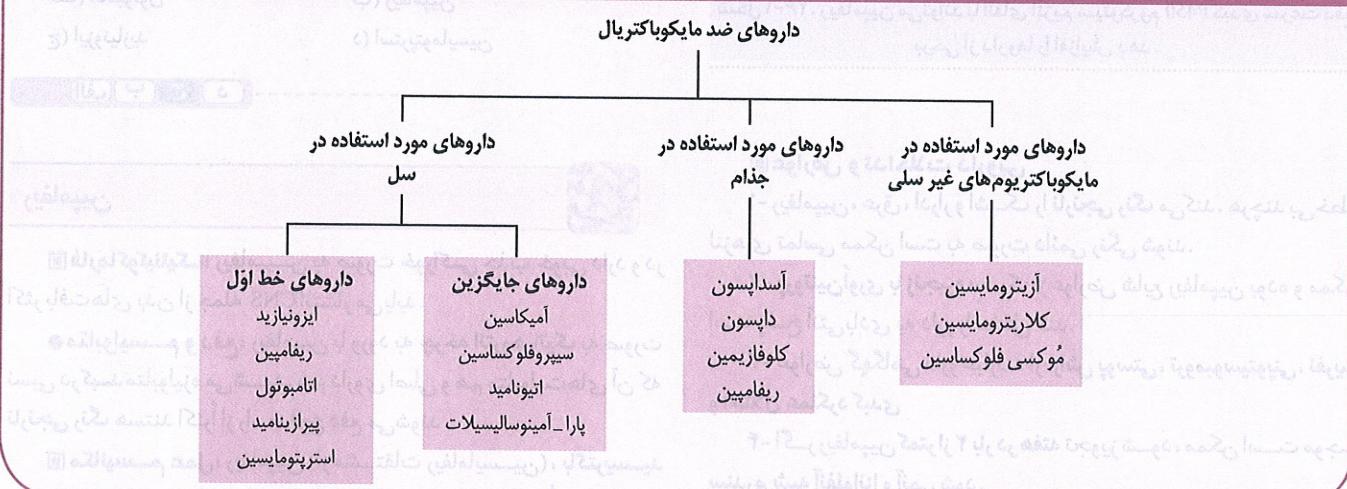
- (پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])
- (الف) ماکرولیدها
  - (ب) سفالوسپورین ها
  - (د) سولفونامیدها
  - (ج) فلوروکینولون ها

الف ب ج د

یادداشت:

- درصد سوالات فصل ۲۶ در ۲۰ سال اخیر: ۷۴٪
- مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):
  - ۱- عوارض جانبی داروهای ضدسل، ۲- درمان سل در مبتلایان به ایدز، ۳- درمان مایکوباکتریوم آریوم، ۴- ریفابوتین

## Preview



نیمه عمر: نیمه عمر دارو در استیلاتورهای سریع، ۶۰-۹۰ دقیقه و در استیلاتورهای آهسته، ۳-۴ ساعت است و استیلاتورهای سریع به میزان بیشتری دارو نیاز دارند.

مکانیسم عمل: ایزونیازید از نظر ساخته‌مانی به پیریدوکسین شابه است. مکانیسم عمل ایزونیازید مهار ساخت مایکوکلیک اسید (بخش اصلی دیواره سلولی مایکوباکتریوم) است. ایزونیازید برای باسیل‌های سل باشد فعال، باکتریسید بوده و بر علیه انواع خاموش اثر کمتری دارد.

مقاومت دارویی: اگر ایزونیازید به تهایی مصرف شود، مقاومت سریعاً ایجاد می‌شود.

۱- مقاومت High - level: به وسیله موتاسیون در زن G که ایجاد می‌شود.

۲- مقاومت Low - level: با حذف ژن inh A بوجود می‌آید.

کاربردهای بالینی

سل: ایزونیازید مهم‌ترین داروی مورد استفاده در سل بوده و در اکثر رُزیم‌های دارویی ضدسل به کار می‌رود.

## داروهای ضدسل

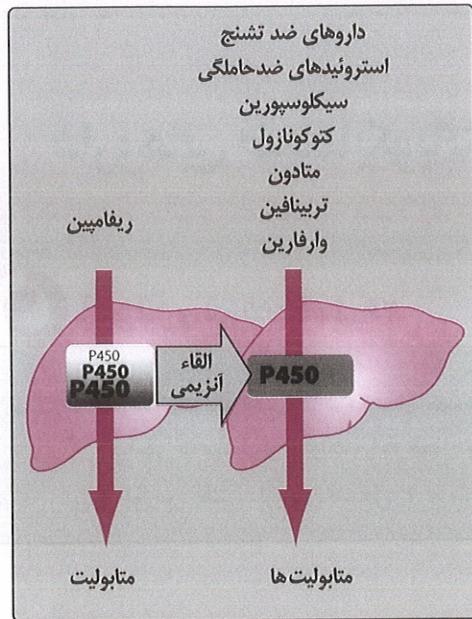
داروهای اصلی که در درمان سل به کار می‌روند، عبارتند از: ایزونیازید، ریفامپین، اتامبوتول، پیرازینامید و استرپتومایسین. درمان سل ریوی معمولاً با یک رژیم ۳ یا ۴ دارویی شروع می‌شود که به میزان مقاومت ارگانیسم به ایزونیازید بستگی دارد.

### ایزونیازید (INH)



فارماکولوژیک: ایزونیازید جذب خوراکی خوبی دارد.

متabolیسم: متاپولیسم کبدی ایزونیازید از طریق استیلاسیون صورت گرفته و تحت کنترل ژنیکی است؛ برخی بیماران غیرفعال کننده‌های آهسته و برخی غیرفعال کننده‌های سریع دارو هستند.



شکل ۲۶-۱. ریفامپین می‌تواند با القای آنزیم سیتوکروم P450 کبدی سرعت دفع ریخی از داروها را افزایش دهد.

- **عوارض و تداخلات دارویی**
- ۱- ریفامپین، عرق، ادرار و اشک را نارنجی رنگ می‌کند. هرچند بی خطر، لزهای تماسی ممکن است به صورت دائمی رنگ شوند.
  - ۲- پروتئین اوری با زنجیره سبک از عوارض شایع ریفامپین بوده و ممکن است پاسخ آنی باشد به دارو را مختل کند.
  - ۳- عوارض گهگاهی دارو عبارتند از: راش پوستی، ترومبوسیتوپنی، نفریت و اختلال عملکرد کبدی.
  - ۴- اگر ریفامپین کمتر از ۲ بار در هفته تجویز شود، ممکن است موجب سندروم شبیه آنفلوانزا و آنی شود.
- **تداخلات دارویی:** ریفامپین با القای آنزیم‌های متabolیزه کننده داروها در کبد (سیتوکروم P450)، سیکلوسپورین، کتوکونازول، تریبنافین، متادون و وارفارین را افزایش می‌دهد (شکل ۲۶-۱).
- **سایر ریفامپین‌ها**

- **ریفابوتین:** ریفابوتین نسبت به ریفامپین تداخل دارویی کمتری داشته و به همان میزان در درمان سل مؤثر است. ریفابوتین غالباً در درمان سل و سایر مایکوباکتریوم‌ها در مبتلایان به ایزونیازید بر ریفامپین ترجیح داده می‌شود به خصوص در بیمارانی که با سوبستراهای P450 درمان می‌شوند؛ مثل مهارکننده‌های پروتئاز ویروسی یا انویرنز (۱۰۰٪ امتحانی).
- **ریفایپتین:** ریفایپتین به علت خواص کینتیک دارو، قابلیت تجویز با دوز یکبار در هفته را دارد و همراه با ایزونیازید در درمان عفونت نهفته به کار برده می‌شود.
- **ریفاسیمین:** ریفاسیمین یک مشتق ریفامپین بوده که چون از دستگاه گوارش جذب نمی‌شود، در اسهال مسافران به کار برده می‌شود.

- **سل نهفته:** ایزونیازید برای درمان افرادی که تست پوستی مثبت دارند و افرادی که با بیمار مبتلا به سل فعال تماس نزدیک دارند، به تنها ی تجویز می‌شود.

### ■ عوارض

- **عوارض نوروتوكسیک:** از عوارض شایع ایزونیازید بوده و شامل نوریت محیطی، بی‌قراری، تویج عضلانی و بی‌خوابی هستند. برای درمان عوارض فوق از پیریدوکسین (ویتامین B6) با دوز ۲۵-۵۰ mg در روز استفاده می‌شود.

- **هپاتوتوكسیس-یته:** ایزونیازید هپاتوتوكسیک بوده و می‌تواند موجب اختلال در تست‌های عملکردی کبد، ایکترو-هپاتیت شود. خوشبختانه هپاتوتوكسیسیته در کودکان نادر است.

- **همولیز:** ایزونیازید در مبتلایان به کمبود G6PD موجب همولیز می‌شود.

- **سندروم شبیه لوپوس:** ایزونیازید می‌تواند سندروم شبیه لوپوس ایجاد کند.

- **تداخلات دارویی:** ایزونیازید متabolیسم کبدی فنی توانی، کاربامازپین و وارفارین را مهار می‌کند.

- **مثال نوریت محیطی، عارضه کدامیک از داروهای ضد سل زیر است؟**  
(پرانتزی اسفنده ۹۵ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

- (الف) اتابوتول  
(ب) ریفامپین  
(ج) ایزونیازید  
(د) استرپتومایسین

(الف) **د** (ب) **ج** (ج) **د** (د) **الف**

### ■ ریفامپین

- **فارماکوکینتیک:** ریفامپین به صورت خوارکی جذب خوبی دارد و در اکثر بافت‌های بدن از جمله CNS انتشار می‌یابد.

- **متabolیسم و دفع:** ریفامپین با ورود به چرخه انتروهپاتیک به صورت نسبی در کبد متabolیزه می‌شود. هم داروی اصلی و هم متabolیت‌های آن که نارنجی رنگ هستند اکثرآ از راه مدفعه دفع می‌شوند.

- **مکانیسم عمل:** ریفامپین (از مشتقات ریفامایسین)، باکتریسید بوده و RNA پلی‌مراز وابسته به DNA (که به وسیله ژن rpo کد می‌شود) را در مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و بسیاری میکروآرگانیسم‌های دیگر مهار می‌کند.

- **مکانیسم مقاومت دارویی:** اگر ریفامپین به تنها ی مصرف شود به علت تغییر در حساسیت به پلی‌مراز سریعاً مقاومت ایجاد می‌شود.

### ■ کاربردهای بالینی

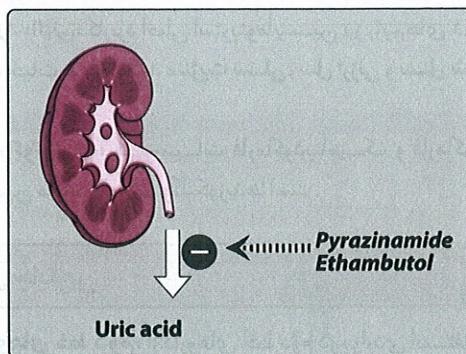
- **سل:** برای درمان سل، ریفامپین به همراه سایر داروها تجویز می‌شود.

- **سل نهفته:** ریفامپین را می‌توان جهت درمان سل نهفته (به صورت تک دارویی) در بیماران مقاوم به ایزونیازید یا افرادی که با ارگانیسم‌های مقاوم به ایزونیازید، تماس نزدیک داشته‌اند، به کار برد.

- **جدام:** در جدام مصرف ماهیانه ریفامپین، ایجاد مقاومت به دایسون را به تأخیر می‌اندازد.

- **عفونت‌های استافیلکوکی یا پنوموکوکی مقاوم:** از ریفامپین به همراه وانکومایسین جهت درمان عفونت‌های استافیلکوکی مقاوم به متی‌سیلین یا استرپتوكوک مقاوم به پنی‌سیلین استفاده می‌شود.

- **ناقاین استافیلکوک و مننکوک:** ریفامپین در درمان ناقاین استافیلکوک و مننگوک به کار برده می‌شود.



شکل ۲۶-۲. پیرازینامید و اتامبوتول می‌توانند موجب تجمع اورات و حملات نقرسی شوند (به ویژه پیرازینامید)



### پیرازینامید

■ **مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل پیرازینامید ناشناخته است. جهت فعالیت باکتریوستاتیک، آنزیم پیرازین آمیداز (که توسط  $\text{PncA}$  در مایکوباتریوم توبرکلوزیس لازم است).

■ **مکانیسم مقاومت دارویی:** مقاومت به پیرازینامید به علل زیر ایجاد می‌شود:

۱- موتاسیون در ژن‌های کُدکننده آنزیم‌هایی که در فعال سازی پیرازینامید مؤثر هستند.

۲- افزایش فعالیت سیستم خروجی دارو

■ **فارماکوکینتیک:** پیرازینامید جذب خوراکی خوبی داشته و در اکثر بافت‌های بدن از جمله CNS انتشار می‌یابد. مولکول مادر و متاپولیت‌های دارو از راه ادوار دفع می‌شوند. نیمه عمر دارو در نارسایی کلیه و کبد افزایش می‌یابد.

■ **کاربرد بالینی:** استفاده هم‌زمان پیرازینامید با سایر داروهای ضدسل عامل مهمی در موققیت رژیم‌های درمانی کوتاه‌مدت است.

■ **عوارض:** از عوارض شایع آن می‌توان به پلی‌آرترالژی غیرنقرسی (۴۰٪) و هیپرآوریسمی (اکثرًا بی‌علامت) اشاره نمود. سایر عوارض پیرازینامید عبارتند از: میالژی، تحریک دستگاه گوارش، راش مایکوباتریول، اختلال عملکرد کبدی، پوفریری و حساسیت به نور (شکل ۲۶-۲).

■ **صرف در حاملگی:** مصرف پیرازینامید در حاملگی، کنتراندیکه است.

■ **مثال پلی‌آرترالژی غیرنقرسی** از عوارض نسبتاً شایع کدام داروی ضدسل (PHD فارماکولوژی) زیر است؟

- (ب) ریفامپین
- (ج) اتامبوتول
- (د) ایزونیازید

الف د ج



### استرپتومایسین

■ **اهمیت:** به علت افزایش شیوع مایکوباتریوم توبرکلوزیس مقاوم به سایر داروهای، مصرف استرپتومایسین (یک آمینوگلیکوزید) نسبت به گذشته شایعتر شده است.

■ **مثال** شخصی که تحت درمان با رژیم‌های رایج آنتی‌بیوتیک ضدسل است، دچار عوارض تب، سردرد، درد عضلانی و ضعف (عوارض شبه آنفلوآنزا) شده است کدام دارو عامل اصلی این عوارض است؟ (پرانتزی اسفند ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه کرمانشاه و همدان])

- (الف) پیرازینامید
- (ب) ایزونیازید
- (ج) ریفامپین
- (د) اتامبوتول

الف ب ج د

■ **مثال** خانم ۲۱ ساله متاهل تحت درمان با داروهای ضدسل است. پزشک به او توصیه می‌کند صرفاً به مصرف OCP جهت جلوگیری از حاملگی اکتفا نکند، احتمال کاهش اثر داروهای ضدحملگی خوراکی با کدام داروی ضدسل بیشتر است؟ (پروتست کاتزونگ - ترور)

- (الف) آمیکاسین
- (ب) ایزونیازید
- (ج) ریفامپین
- (د) اتامبوتول

الف ب ج د



### اتامبوتول

■ **مکانیسم عمل:** اتامبوتول، آرایینوزیل ترانس‌فراز (که توسط اپرون embCAB گد می‌شود) را مهار می‌کند. آرایینوزیل ترانس‌فراز در تولید آرایینوگلاکتان نقش دارد. اتامبوتول با مهار تولید آرایینوگلاکتان موجب اختلال در تشکیل دیواره سلولی مایکوباتریوم‌ها می‌شود.

■ **مقاومت دارویی:** اگر اتامبوتول به تهایی مصرف شود به علت موتاسیون در ژن emb، سریعاً مقاومت ایجاد می‌شود.

### فارماکوکینتیک

۱- جذب خوراکی اتامبوتول خوب بوده و در اغلب بافت‌های بدن از جمله CNS انتشار می‌یابد.

۲- در صد قابل توجهی از دارو به صورت تغییرنیافته از راه ادوار دفع می‌شود.

۳- در نارسایی کلیه دوز دارو باید کاهش داده شود.

■ **کاربرد بالینی:** تنها کاربرد بالینی اتامبوتول در درمان سل بوده و همواره با سایر داروها تجویز می‌شود.

### عوارض جانبی

■ **اختلالات بینایی:** مهمترین و شایعترین عوارض اتامبوتول اختلالات بینایی شامل کاهش حدت بینایی (VA)، کورنگی قرمز - سبز، نوریت اپتیک و آسیب به شبکیه (صرف طولانی مدت و با دوز بالا) است.

■ **توجه:** اغلب اختلالات بینایی ناشی از اتامبوتول با قطع دارو از بین می‌رودند.

● **سایر عوارض:** سردرد، کنفوزیون، هیپرآوریسمی و نوریت محیطی

■ **مثال** کدامیک از داروهای ضدマイکوباتری می‌تواند موجب کاهش حدت بینایی (Visual Acuity) شود؟ (پرانتزی - شهریور ۱۴۰۰)

- (الف) ایزونیازید
- (ب) پیرازینامید
- (ج) ریفابوتین
- (د) اتامبوتول

الف ب ج د

## ■ مقاومت

● **مقاومت به ایزونیازید:** اگر میزان مقاومت به ایزونیازید بیشتر از ۴٪ باشد، رژیم دارویی اولیه باید شامل ااتامبوتول یا استریپومایسین باشد. اگر سل تنها به ایزونیازید مقاوم باشد، می‌توان بیمار را با رژیم ریفامپین + پیرازینامید + ااتامبوتول یا استریپومایسین به مدت ۶ ماه درمان کرد.

● **مقاوم به چند دارو: اگرگانیسم‌های مقاوم به چند دارو که هم به ایزونیازید و هم به ریفامپین مقاوم هستند، باید توسط حداقل ۳ دارویی که اگرگانیسم به آنها حساسیت دارد، به مدت ۱۸ ماه یا به عبارتی به مدت ۱۲ ماه بعد از منفی شدن کشت خلط، درمان شوند.**

## داروهای مورد استفاده در جذام

داروی اصلی مورد استفاده در جذام، داپسون بوده که معمولاً همراه با ریفامپین یا کلوفازیمین یا هر دو تجویز می‌شود.

## سولفون‌ها

● **داپسون:** فعال ترین دارو در مقابل مایکوباکتریوم لپره، داپسون است.

● **مکانیسم عمل:** مکانیسم عمل سولفون‌ها، مهار سنتز اسید فولیک است. داپسون علاوه بر جذام، به عنوان داروی جایگزین در درمان پنومونی پنوموسیستیس جیروووسی در مبتلایان به ایدز، به کار می‌رود.

● **مقاومت دارویی:** مقاومت به ویژه در موارد استفاده از دوزهای پائین دیده می‌شود. چون مقاومت به داپسون رو به افزایش است، توصیه می‌شود این دارو همراه با ریفامپین یا کلوفازیمین تجویز گردد.

● **رژیم درمانی جذام:** رژیم درمانی جذام شامل داپسون به همراه ریفامپین (یا ریفابوتین) با یا بدون کلوفازیمین است.

● **فارماکوکینتیک:** داپسون به صورت خوارکی تجویز شده، نفوذ بافتی خوبی دارد، وارد چرخه انتروهپاتیک می‌شود و از راه ادراودفع می‌شود.

● **عوارض جانبی:** عوارض شایع داپسون، عبارتند از:

۱- تحریک گوارش

۲- تب

۳- راش‌های پوستی

۴- مت‌هموگلوبینی

۵- همولیز (به ویژه در بیماران مبتلا به کمبود G6PD)

● **آسدادپسون: آسدادپسون (Acedapsone)** یک شکل ذخیره‌ای از داپسون بوده که سطح پلاسمایی آن را چند ماه حفظ می‌کند.

## کلوفازیمین

● **مکانیسم عمل:** کلوفازیمین یک رنگ فنازین بوده که ممکن است با واکنش نشان دهد.

● **عوارض جانبی:** تحریک گوارش و تغییر رنگ پوست از قرمز - قهقهه ای تا تقریباً سیاه از عوارض این دارو هستند.

■ **کاربرد بالینی:** کاربرد اصلی استریپومایسین در رژیم‌های درمانی انواع تهدیدکننده حیات سل مانند مننژیت سلی، سل ارزنی و سل شدید اعضاء است.

■ **فارماکوکینتیک:** خصوصیات فارماکوکینامیک و فارماکوکینتیک استریپومایسین مانند سایر آمینوگلیکوزیدها است.

## داروهای جایگزین

■ **داروهای خط دوم:** از داروهای خط دوم در مواردی استفاده می‌شود که بیمار به داروهای خط اول، مقاوم باشد. علت اینکه این داروهای در خط دوم به کار برده می‌شوند، این است که اولاً میزان تأثیر آنها از داروهای خطر اول کمتر بوده و ثانیاً عوارض آنها غالباً جدی تراز داروهای اصلی است.

● **آمیکاسین:** به منظور جلوگیری از ایجاد مقاومت، آمیکاسین باید همراه با داروهای دیگر و در رژیم‌های ترکیبی استفاده شود. اندیکاسیون‌های استفاده از آمیکاسین، عبارتند از:

۱- سل مقاوم به استریپومایسین

۲- سل مقاوم به چند دارو (Multidrug resistant)

● **سپیروفلوکسازین و افلوکسازین:** معمولاً در برابر سویه‌های مایکوباکتریوم توبرکلوزیس مقاوم به داروهای خط اول مؤثر هستند. فلوروکینولون‌ها باید به صورت ترکیبی به کار روند.

● **اتیونامید:** با وجود شباهت ساختاری به ایزونیازید، مقاومت متقاطع بین این دو دارو وجود ندارد. عوارض اصلی اتیونامید، تحریک شدید دستگاه گوارش و عوارض نورولوژیکی هستند.

● **P-آمینوفالیسیلیک اسید (PAS):** به علت مقاومت اولیه به این دارو به ندرت استفاده می‌شود. به علاوه، عوارضی از جمله تحریک گوارشی، خضم پیتیک، واکنش‌های حساسیتی و اثر بر عملکرد کلیه، کبد و تیروئید را ایجاد می‌کند.

● **کاپرئومایسین و سیکلولوسین:** داروهای دیگر ضد سل با استفاده محدود شامل کاپرئومایسین (أتوتوکسیسیتیه و اختلال عملکرد کلیوی) و سیکلولوسین (نوروپاتی محیطی و اختلالات CNS) هستند.

● **بداکوئیلین:** بداکوئیلین سنتز ATP را در مایکوباکتریوم‌ها مهار می‌کند و برای سل مقاوم به هر دو داروی ایزونیازید و ریفامپین مورد تائید قرار گرفته است. عوارض جانبی شامل تهوع، آرتزالی، سردرد، کاردیوتوكسیک و هپاتوتوكسیک هستند.

## رژیم‌های دارویی ضدسل

■ **رژیم‌های استاندارد:** جهت درمان تجربی سل ریسوی (در اکثر مناطق که مقاومت ایزونیازید کمتر از ۴٪ است)، رژیم ابتدایی ۳ دارویی (شامل ایزونیازید، ریفامپین و پیرازینامید) توصیه می‌شود. اگر اگرگانیسم کاملاً به دارو حساس باشد و بیمار HIV منفی باشد، می‌توان پیرازینامید را بعد از ۲ ماه قطع کرد و رژیم ۲ دارویی را ۴ ماه دیگر ادامه داده و سپس آن را قطع کرد.

■ **رژیم‌های جایگزین:** اگر اگرگانیسم کاملاً به دارو حساس باشد، رژیم‌های جایگزین شامل ایزونیازید و ریفامپین به مدت ۹ ماه یا ایزونیازید و ااتامبوتول به مدت ۱۸ ماه هستند. همچنین می‌توان از رژیم متناوب (۲ تا ۳ بار در هفته) به صورت رژیم ۴ دارویی با دوز بالا استفاده کرد.

PLUS

Next Level

## يادم باشد که

## GUIDELINE &amp; BOOK REVIEW

- ۱- مکانیسم عمل ايزونیازید مهار ساخت مایکولیک اسید (بخش اصلی دیواره سلولی مایکوباكتریوم) است.
- ۲- عوارض نوروتوكسیک از جمله نوریت محیطی از عوارض شایع ايزونیازید بوده که با تجویز پیریدوکسین (ویتامین B6) قابل پیشگیری است.
- ۳- ریفامپین می تواند موجب سندروم شبیه آنفلوانزا و آنمی شود.
- ۴- ریفامپین با القای آنزیم های متابولیزه کننده داروها در کبد (سیتوکروم P450)، سرعت دفع داروهای ضدتشنج، استروئید های ضدبارداری خوارکی (OCP)، سیکلوسپورین، کتونازول، تریبنافین، متادون و اوارفارین را افزایش می دهد.
- ۵- در درمان سل و سایر مایکوباكتریوم ها در مبتلایان به ایدز، ریفابوتین به ریفامپین ترجیح داده می شود.
- ۶- ریفاکسیمین در اسهال مسافران به کار برده می شود.
- ۷- مهم ترین و شایع ترین عارضه جانبی اتامبوتول، اختلالات بینایی شامل کاهش حدت بینایی (VA)، کورنگی قرمز - سبز، نوریت آپتیک و آسیب به شبکیه است. اختلالات بینایی ناشی از اتامبوتول با قطع دارو از بین می روند.
- ۸- عارضه شایع پیرازینامید، پلی آرتراژی غیرنقرسی و هیپر اوریسمی (اکثر بی علامت) است.
- ۹- درمان عفونت با مایکوباكتریوم آبیوم شامل آزیتروومایسین یا کلاریتومایسین به اضافه اتامبوتول و ریفابوتین است.
- ۱۰- برای پیشگیری از مایکوباكتریوم آبیوم در مبتلایان به ایدز از کلاریتومایسین یا آزیتروومایسین با یا بدون ریفابوتین استفاده می شود.
- ۱۱- پروفیلاکسی با ايزونیازید برای تمام افرادی که در تماس نزدیک با سل فعال هستند لازم است (به ویژه اطفال).

داروهای مورد استفاده در عفونت های مایکوباكتریایی (NMT)  
غیرتوبکلوزی

## مايكوباكتریوم آبیوم

■ پیشگیری: عامل عفونت منتشر در مبتلایان به ایدز مایکوباكتریوم آبیوم کمپلکس (MAC) است. در افرادی که CD4 در آنها کمتر از  $100/\mu\text{L}$  است برای پیشگیری از مایکوباكتریوم آبیوم از کلاریتومایسین یا آزیتروومایسین با/یا بدون ریفابوتین استفاده می شود.

■ درمان: اگر عفونت با مایکوباكتریوم آبیوم رخ دهد؛ درمان شامل آزیتروومایسین یا کلاریتومایسین به اضافه اتامبوتول و ریفابوتین است.

■ مثال بیماری مبتلا به ایدز دچار عفونت ثانویه ناشی از مایکوباكتریوم آبیوم شده است. کدام ترکیب دارویی برای این بیمار مناسب تر است؟ (دستیاری - اسفند ۱۴۰۵)

الف) ايزونیازید + ریفامپین + استریوتومایسین

ب) کلاریتومایسین + اتامبوتول + ریفابوتین

ج) ايزونیازید + ریفامپین + اتامبوتول

د) ریفامپین + پیرازینامید + پارآمینوسالیسیلیک اسید

الف ب ج د

## سایر مایکوباكتریوم های غیرتوبکلوزی

سایر مایکوباكتریوم های غیرتوبکلوزی از جمله مایکوباكتریوم مارینوم و مایکوباكتریوم اولسران (با/یا بدون علامت) را می توان با داروهای آنتی مایکوباكتریال (اتامبوتول، ايزونیازید یا ریفامپین) یا سایر آنتی بیوتیک ها (آمپکاسین، سفالو سپورین ها، فلوروکینولون ها، ماکرولیدها یا تتراسیکلین ها) درمان کرد.

یادداشت:

# داروهای ضدویروس

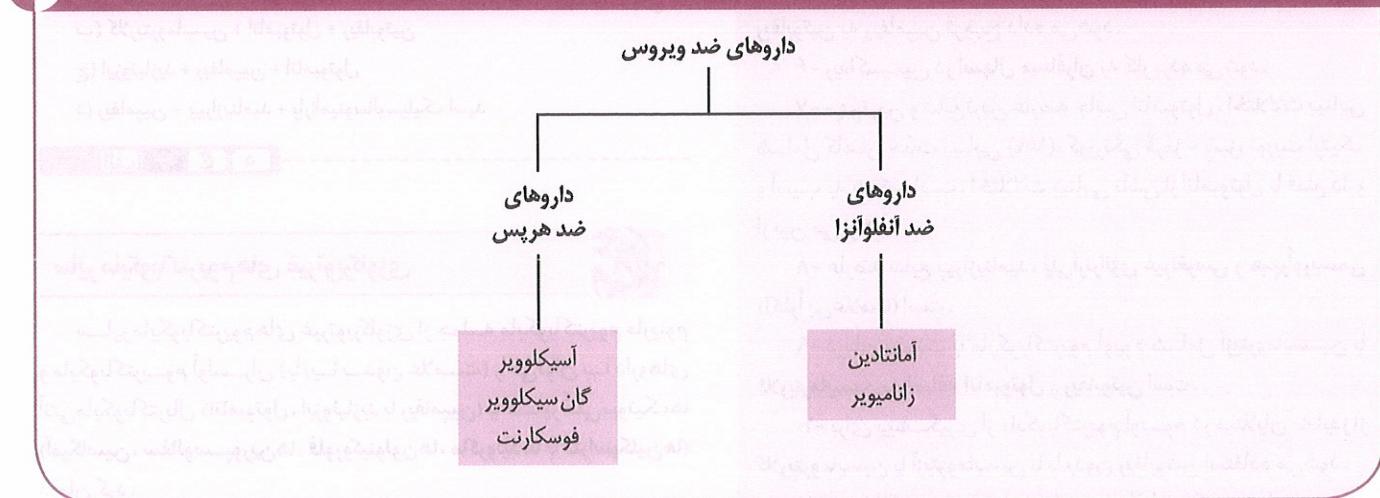
## آنالیز آماری سوالات فصل ۲۷

درصد سوالات فصل ۲۷ در ۲۰ سال اخیر: ۷۱٪

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱-اندیکاسیون‌های تجویز آسیکلوفیر، ۲-گان‌سیکلوفیر (به ویژه در رتینیت CMV)، ۳-فوسکارنت، ۴-اولسلتامیویر

## Preview



### آسیکلوفیر (آسیکلوفگانوزین)

■ **فعالیت ضدویروسی:** آسیکلوفیر بر روی ویروس هرپس سیمپلکس HSV-1 و HSV-2 و ویروس واریسلازوستر مؤثر است.

■ **mekanisem عمل:** آسیکلوفیر در ابتدا به کمک کیناز ویروسی به آسیکلوفیر تری فسفات با دو مکانیسم زیر موجب تداخل در ساخت ویروس می‌شود:

۱- یک سوبسترای رقابتی برای DNA پلی‌مراز است.

۲- با ادغام در DNA ویروس، ساخت زنجیره را خاتمه می‌دهد.

#### ■ **مقاومت دارویی**

۱- مقاومت دارویی HSV ممکن است به علت تغییر در DNA پلی‌مراز ویروس باشد.

۲- بسیاری از سوش‌های مقاوم HSV (سوش‌های TK- فاقد آنزیم تیمیدین کیناز هستند. این آنزیم آسیکلوفیر را به آسیکلوفیر تری فسفات تبدیل می‌کند. این سوش‌ها به فامسیکلوفیر، گان‌سیکلوفیر و ال‌اسیکلوفیر نیز مقاوم هستند.

داروهای ضدویروس بر روی تکثیر ویروس در مراحل زیر مؤثر هستند:

۱- ورود ویروس به سلول

۲- سنتز اسید نوکلئیک

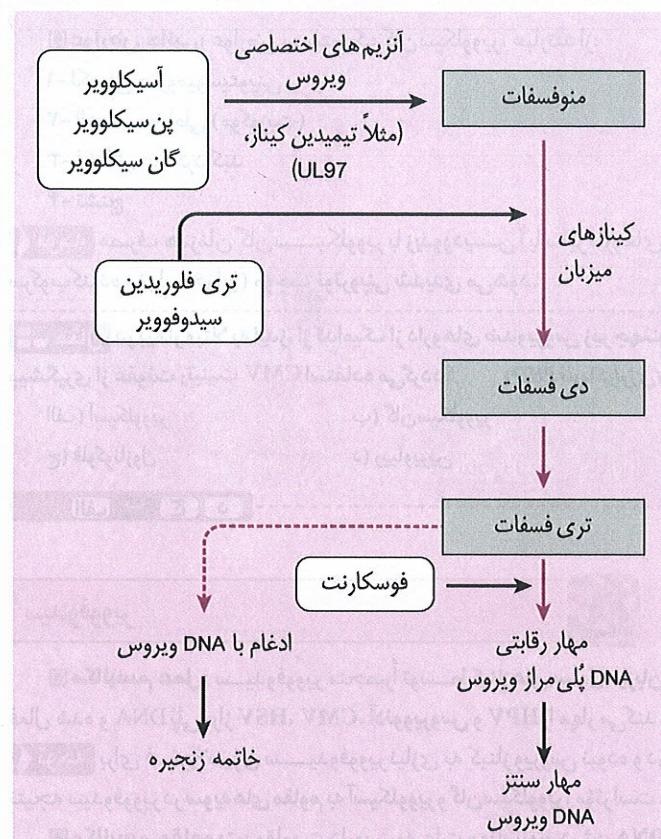
۳- ادغام

۴- سنتز پروتئین

۵- آزادسازی ویریون

### داروهای ضد هرپس

اکثر داروهای ضدویروس هرپس، آنتی‌متاپولیت‌هایی هستند که DNA پلی‌مراز ویروس را مهار می‌کنند.



شکل ۱-۲۷. مکانیسم عمل داروهای ضدهرپس

**مکانیسم عمل:** گان سیکلولویر (مشتق گوانین) پس از تری فسفوریل اسیون به یک نوکلئوتید تبدیل شده که DNA پلی‌مراز ویروس و HSV را مهار کرده و همچنین موجب ختم زنجیره می‌شود.

#### مکانیسم مقاومت

**مقاومت CMV:** مقاومت CMV به علت موتاسیون در ژن‌های فعل کننده فسفوترانسفاراهای ویروس و DNA پلی‌مراز ویروس است.

**مقاومت HSV:** ویروس‌های هرپس سیمپلکس فاقد تیمیدین کیناز به گان سیکلولویر مقاوم هستند.

**فارماکوکینتیک:** گان سیکلولویر معمولاً به صورت وریدی تجویز شده و نفوذ بافتی خوبی به ویژه در چشم و CNS دارد. فراهمی زیستی نوع خوارکی گان سیکلولویر، کمتر از ۱۰٪ است. دفع گان سیکلولویر از طریق کلیوی بوده و میزان دفع آن با کلیرانس کراتین نیز رابطه مستقیم دارد.

**توجه!** والگان سیکلولویریک پیش داروی گان سیکلولویر بوده که فراهمی زیستی خوارکی خوبی دارد و نیاز به فرم وریدی گان سیکلولویر (و سیدوفوویر و فوسکارن) در بیماری‌های End-Organ ناشی از CMV را کاهش داده است.

**کاربرد بالینی:** گان سیکلولویر در بیشگیری و درمان رتینیت CMV و سایر عفونت‌های ناشی از CMV در افراد مبتلا به نقص ایمنی به کاربرده می‌شود.

**توجه!** ایمپلنت داخل چشمی گان سیکلولویر در رتینیت CMV به کاربرده می‌شود.

**فارماکوکینتیک:** آسیکلولویر را می‌توان به صورت موضعی، خوارکی و وریدی تجویز کرد. چون نیمه عمر آسیکلولویر کوتاه است باید چند بار در روز مصرف شود. راه اصلی دفع این دارو از طریق کلیه بوده، لذا در صورت وجود نارسایی کلیه دوز آن باید کاهش داده شود.

#### کاربرد بالینی

**آسیکلولویر خوارک:** آسیکلولویر خوارکی در درمان ضایعات جلدی مخاطی و ژنیتال هرپس و برای پیشگیری در ایدزو سایر بیماران دچار نقص ایمنی (مانند آنهایی که قرار است تحت پیوند اعضاء قرار گیرند) به کاربرده می‌شود.

**آسیکلولویر وریدی:** آسیکلولویر وریدی در عفونت HSV در نوزادان و در هرپس شدید از جمله آنسفالیت هرپسی تجویز می‌گردد.

#### عوارض جانبی

- ۱- آسیکلولویر خوارکی به خوبی تحمل شده ولی می‌تواند موجب ناراحتی گوارشی و سردرد گردد.
- ۲- عوارض آسیکلولویر وریدی عبارتند از: دلیریوم، ترمور، تشنج، هیپوتانسیون و عوارض کلیوی. آسیکلولویر در مغز استخوان عارضه مهمی ندارد.

#### سایر داروهای مؤثر بر HSV و VZV

**والاسیکلولویر:** والاسیکلولویر یک پیش دارو بوده که پس از تجویز خوارکی و متابولیسم کبدی به آسیکلولویر تبدیل می‌شود و سطح پلاسمایی ۳ تا ۵ برابر آسیکلولویر را ایجاد می‌کند. والاسیکلولویر مدت اثربیشتری نسبت به آسیکلولویر دارد.

**پن سیکلولویر:** پن سیکلولویر توسط تیمیدین کیناز ویروس، فعال شده (به نوع تری فسفات تبدیل می‌شود) و DNA پلی‌مراز ویروس مهار می‌کند (ولی موجب خاتمه زنجیره نمی‌شود).

**فامسیکلولویر:** فامسیکلولویر یک پیش دارو بوده که پس از متابولیسم کبدی First-pass به پن سیکلولویر تبدیل می‌شود. فامسیکلولویر خوارکی در درمان هرپس ژنیتال و هرپس زوستره کاربرده می‌شود.

**توجه!** فامسیکلولویر اثرات فارماکوکینتیک شیبیه به آسیکلولویر داشته و به صورت خوارکی به خوبی تحمل می‌شود.

**نکته:** هیچ یک از آنالوگ‌های آسیکلولویر برعلیه ویروس هرپس سیمپلکس فاقد تیمیدین کیناز (سوش‌های TK) اثربارند.

**دوکوسانول:** دوکوسانول یک الکل آیفاتیک بوده که با اختلال در اتصال HSV به غشای پلاسمایی از ورود ویروس به سلول و تکثیر آن جلوگیری می‌کند. با مصرف موضعی دوکوسانول مدت زمان لازم برای ترمیم و بهبود کاهش می‌یابد.

**مثال:** کودک ۷ ساله‌ای پس از تشنج به اوراگن متنقل می‌شود. در ۳ روز گذشته، کودک دچار تب، سردرد، کاهش اشتها، Disorientation و لتارزی بوده است. شمارش لکوستیت‌ها، ۱۳۰۰۰ رانشان می‌دهد. با انجام آزمایش PCR، وجود ویروس-۱ HSV در CSF تائید می‌شود؛ بهترین داروی ضد ویروس برای این کودک کدام است؟

- (الف) آسیکلولویر  
(ب) والاسیکلولویر  
(ج) فوسکارن  
(د) فامسیکلولویر

الف ب ج د

جدول ۱-۲۷. داروهای ضد ویروس			
ویروس	داروهای اولیه	داروهای جایگزین یا کمکی	داروهای ضد ویروس
CMV	گان سیکلوبیر والکان سیکلوبیر	سیدوفوویر، فوسکارنٹ، فومی ویرسن	سیدوفوویر، فوسکارنٹ، فومی ویرسن
VZV, HSV	آسیکلوبیر	سیدوفوویر، فوسکارنٹ، ویدارابین	
HBV	IFN- $\alpha$	آدفوویر دیپیوکسیل، انتکاواری، لامی وودین، تلبیوودین	
HCV	IFN- $\alpha$	لدبیاسوویر، سوفسپوویر	
A	استاتامیویر	آماناتدین، ریماناتدین، زانامیویر	
B	استاتامیویر	آنفلوآنزای	زانامیویر

● **عفونت‌های هرپسی مقاوم به آسیکلوبیر:** فوسکارنٹ DNA پلی‌مراز هرپسی را در سویه‌های مقاوم به آسیکلوبیر که تیمیدین کیناز ندارند را مهار می‌کند، لذا در درمان عفونت‌های هرپسی مقاوم به آسیکلوبیر در مبتلایان به ایدز به کار برده می‌شود.

#### ■ عوارض جانبی

- ۱- نفروتوکسیسته (۳۰٪) همراه با اختلال الکترولیتی (به ویژه هیپوکلسیمی)
- ۲- زخم ادراری - تناسلی
- ۳- عوارض CNS شامل سردرد، توهمندی و تشنج

■ **مثال کدامیک از داروهای زیر، ترانس کریپتاز معکوس، DNA پلی‌مراز و RNA پلی‌مراز ویروسی را مهار می‌کند؟**

- (پر اترنی اسفند ۹۷ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])
- الف) سیدوفوویر
  - ب) استاودین
  - ج) فوسکارنٹ
  - د) آباکاویر

الف ب ج د

الف ب ج د

#### سیدوفوویر

■ **مکانیسم عمل:** سیدوفوویر منحصراً توسط کینازهای سلول میزبان

فعال شده و DNA، HSV، CMV، آدنوویروس و HPV را مهار می‌کند.

■ **توجه:** برای فسفریلاسیون سیدوفوویر نیازی به کیناز ویروس نبوده و در

نتیجه سیدوفوویر در سویه‌های مقاوم به آسیکلوبیر و گان سیکلوبیر، مؤثر است.

■ **مکانیسم مقاومت:** مقاومت دارویی به علت موتاسیون در ژن DNA

پلی‌مراز ایجاد می‌شود.

■ **فارماکوکینتیک:** سیدوفوویر به صورت وریدی به کار می‌رود. دفع سیدوفوویر کلیوی بوده و با کلیرانس کراتی نیز رابطه مستقیم دارد و هیدراتاسیون کامل باید انجام شود.

#### کاربرد بالینی

۱- رتینیت CMV

۲- عفونت‌های جلدی - مخاطی ناشی از جمله موارد مقاوم به آسیکلوبیر

۳- زگیل‌های تناسلی

■ **عوارض جانبی:** مهترین عارضه محدود کننده دوز سیدوفوویر

نفروتوکسیستیه بوده که در اثر تجویز همزمان با سایر داروهای نفروتوکسیک

مانند آمفوتریسین B و آمینوگلیکوزیدها، احتمال آن افزایش می‌باید.

#### فوسکارنٹ

■ **مکانیسم عمل:** فوسکارنٹ برای فعالیت ضدویروسی خود به فسفریلاسیون نیازی ندارد. فوسکارنٹ آنتی‌متاپولیت نبوده ولی می‌تواند RNA

پلی‌مراز و ترانس کریپتاز معکوس HIV را مهار کند.

■  **مقاومت دارویی:** مقاومت به فوسکارنٹ به علت موتاسیون نقطه‌ای

در ژن DNA پلی‌مراز ایجاد می‌شود.

■ **فارماکوکینتیک:** فوسکارنٹ به صورت وریدی تجویز شده و به راحتی به تمام بافت‌ها از جمله CNS انتشار می‌یابد. دفع فوسکارنٹ، کلیوی بوده و با

کلیرانس کراتی نیز رابطه مستقیم دارد.

#### کاربردهای بالینی

■ **عفونت CMV:** فوسکارنٹ از داروهای جایگزین جهت درمان و پیشگیری عفونت CMV از جمله رتینیت CMV است. این دارو در CMV های

مقاوم به گان سیکلوبیر نیز مؤثر است.



### اوسلاتامیویر و زانامیویر

■ **mekanissem عمل:** این داروها مهارکننده‌های نورآمینیداز (ساخته شده توسط آنفلوانزای A و B) بوده و از انتشار ویروس جلوگیری می‌کنند. این داروها بر علیه سویه‌های H1N1 و H3N2 نیز مؤثر هستند.

■  **مقاومت دارویی:** موتاسیون در نورآمینیدازهای ویروسی موجب مقاومت شده ولیکن مقاومت بسیار نداراست.

■ **کاربردهای بالینی:** این داروها مدت زمان علائم آنفلوانزا را کاهش داده و در صورت شروع دارو در ۲۴ ساعت اول علائم، مؤثرتر هستند. در صورت مصرف پروفیلاکتیک، اوسلاتامیویر میزان بروز آنفلوانزا را به شدت کاهش می‌دهد.

#### نحوه مصرف

۱- اوسلاتامیویر یک پیش دارو بوده که در روده و کبد فعال شده و به صورت خوراکی تجویز می‌شود.

۲- زانامیویر از طریق نازل تجویز می‌گردد (شکل ۲۷-۲).

#### عوارض جانبی

● **اوسلاتامیویر:** اوسلاتامیویر ممکن است موجب ناراحتی گوارشی شود.

● **زانامیویر:** زانامیویر سبب سرفه، ناراحتی در گلو و برونوکواسپاسم در مبتلایان به آسم می‌شود.

■ **مثال** جهت پیشگیری و درمان عفونت‌های ویروسی مثل آنفلوانزا، کدام دارو از طریق مهار نورآمینیداز ویروسی اثر می‌کند؟ (پرانتزی - اسفند ۹۹)

- (الف) آسیکلوفیر  
(ب) آمانتادین  
(ج) اوسلاتامیویر  
(د) افابیرز

الف ب ج د

PLUS

Next Level

### یادم باشد که

#### GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- مکانیسم عمل آسیکلوفیر و گان سیکلوفیر مهار DNA پلی‌مراز ویروس است.

۲- برای درمان آنسفالیت هرپسی از آسیکلوفیر ویردی استفاده می‌شود.

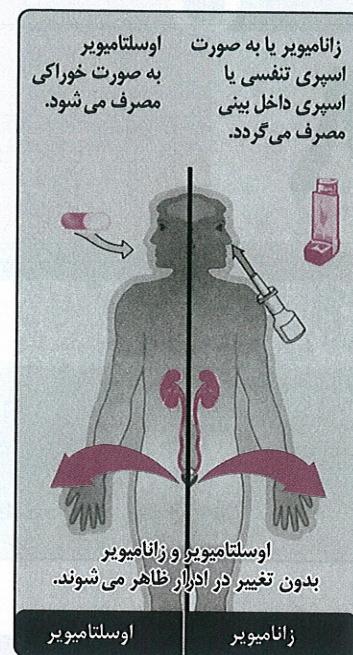
۳- گان سیکلوفیر در پیشگیری و درمان رتینیت CMV و سایر عفونت‌های ناشی از CMV در افراد مبتلا به نقص ایمنی به کاربرد می‌شود.

۴- فوسکارن特 RNA پلی‌مراز، DNA پلی‌مراز و ترانس‌کریپتاز معکوس HIV را مهار می‌کند.

۵- اوسلاتامیویر و زانامیویر، مهارکننده‌های نورآمینیداز هستند و در درمان آنفلوانزا به کاربرده می‌شوند.

۶- اگر اوسلاتامیویر به صورت پروفیلاکتیک تجویز شود. میزان بروز آنفلوانزا را به شدت کاهش می‌دهد.

۷- تری فلوریدین موضعی برای درمان کراتوکنژنکتیویت هرپسی (HSV-1) به کاربرده می‌شود.



شکل ۲۷-۲. راه‌های تجویز و متابولیسم اوسلاتامیویر و زانامیویر

### داروهای ضدآنفلوانزا

#### آمانتادین و ریمانتادین

■ **mekanissem عمل:** آمانتادین و ریمانتادین مراحل اولیه تکثیر ویروس آنفلوانزا A (ولی نه آنفلوانزا B) را مهار می‌کنند. این داروها به کانال پروتون متصل شده و از اسیدی شدن هسته مرکزی ویروس و متعاقب آن فعال شدن RNA ترانس‌کریپتاز جلوگیری می‌کنند.

■ **کاربرد بالینی:** اگر این داروها در طی ۴۸ ساعت اول پس از تماش مصرف شوند از عفونت با ویروس آنفلوانزا A پیشگیری نموده و می‌توانند مدت علائم را کاهش دهند.

■ **موارد مقاوم به آدامانتین:** ویروس آنفلوانزا A مقاوم به آدامانتین در حال حاضر شایع بوده و دوسویه مهم مقاوم به آدامانتین، عبارتند از:

۱- سوش H3N2: عامل آنفلوانزا ای فصلی  
۲- سوش H1N1: از ویروس‌های آنفلوانزا خوکی و مرغی مشتق شده و عامل پاندمی‌های اخیر است.

■ **توجه** خوشبختانه مقاومت متقاطع اندکی با مهارکننده‌های نورآمینیداز دارند.

■ **عوارض جانبی:** عوارض جانبی این داروها، عبارتند از:

۱- تحریک گوارشی

۲- سرگیجه

۳- آناکسی

۴- اختلال در صحبت کردن

■ **توجه** ریمانتادین نیمه عمر طولانی تری نسبت به آمانتادین داشته و در نارسایی کلیه به اصلاح دوز نیاز ندارد. ریمانتادین فعالیت بیشتری نسبت به آمانتادین ندارد.



درصد سوالات فصل ۲۸ در ۲۰ سال اخیر: ۱۱/۸۴

مباحثی که بیشترین سوالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

۱- جدول روش های حذف آنتی بیوتیک ها، ۲- تجویز آنتی بیوتیک در حاملگی، ۳- تداخلات دارویی مهی

جدول ۱-۲۸-۱. آنتی بیوتیک های انتخابی در عوامل میکروبی مختلف

First choice	پاتوژن
آمپی سیلین ± جنتامایسین	انتروکوک
استاف اوزوس یا اپیدرمیدیس نفی سیلین حساس به متی سیلین	استاف اوزوس
وانکومایسین ± جنتامایسین ± ریفامپین	ماقاوم به متی سیلین
استرپتوكوک پنومونیه حساس پنی سیلین G، آموکسی سیلین به پنی سیلین	استرپتوكوک
ماقاوم به پنی سیلین	ماقاوم به پنی سیلین + سفتیراکسون یا سفوتاکسیم + ریفامپین
نایسریا گنوره	سفتریاکسون، سفیکسیم
نایسریا منزیتیدیس G	نایسریا منزیتیدیس G
موراکسلا کاتارالیس	سفروکوکسیم، تری متواپریم - سولفامتوکسازول
کلستریدیوم دیفسیل	مترونیدازول
کلامیدیا تراکوماتیس	آزتیرومایسین یا تراسیکلین
کلامیدیا پنومونیه	اریترومایسین یا تراسیکلین
ماکرولید یا تراسیکلین	ماکرولید یا تراسیکلین
پنی سیلین	تریونیما پالیدوم
باکتریوئید	مترونیدازول
کمپیلو باکتریزونی	ماکرولید
انترو باکتر	کاربپن، تری متواپریم - سولفامتوکسازول
E.coli	سفالوسپورین (نسل اول یادمود)، تری متواپریم سولفامتوکسازول
کلیسیلا پنومونیه	سفالوسپورین (نسل اول یادمود)، تری متواپریم سولفامتوکسازول
پروثیوس میراپلیس	آمپی سیلین
پروثیوس ایندول مثبت	سفالوسپورین (نسل اول یادمود)، تری متواپریم - سولفامتوکسازول
سالمونلاتیفی	سفتریاکسون یا فلوروکینولون
سراشیا	کاربپن
شیگلا	فلوروکینولون

### درمان آنتی بیوتیکی تجربی

■ **تعریف:** به شروع آنتی بیوتیک تراپی براساس شک پزشک و قبل از تشخیص پاتوژن اختصاصی عامل عفونت، آنتی بیوتیک تراپی تجربی گفته می شود (جدول ۱-۲۸).

■ **اقدامات قبل از آنتی بیوتیک تراپی تجربی:** قبل از شروع آنتی بیوتیک باید نمونه های لازم جهت تست های آزمایشگاهی اخذ شود.

### اصول درمان آنتی بیوتیکی

■ **تست حساسیت:** نتیجه تست حساسیت، حداقل غلظت مهارکننده (MIC) یا حداقل غلظت باکتریسیدال (MBC) یک دارو را پیش بینی می کند. دو روش انجام تست حساسیت، عبارتند از:

-۱ Kirby - Bayer Disk diffusion

-۲ Broth dilution

■ **نکته ای بسیار مهم:** در عفونت های شدید ناشی گوکسی های گرم مثبت و هموفیلوس آنفلوانزا از یک تست مستقیم برای بتالاکتماز استفاده می شود.

■ **تعیین غلظت خونی دارو:** در دو مورد زیر غلظت خونی دارو سنجیده می شود:

-۱- هنگامی که از داروهای با اندکس درمانی پائین (مثل آمینوگلیکوزیدها و انکومایسین) استفاده می شود.

-۲- هنگامی که پاسخ بالینی به درمان آنتی بیوتیکی ضعیف باشد.

■ **سنجهش قیتر باکتریسیدال سرمی:** در عفونت هایی که دفاع میزبان نقش اندکی در درمان دارد، تعیین تیتر باکتریسیدال سرمی به انتخاب آنتی بیوتیک مناسب و دوز لازم آن کمک می کند. کشته شد باکتری های در رقت ۱:۸، رضایت بخش است.

■ **روش تجویز آنتی بیوتیک:** در عفونت های میکروبی خطرناک، آنتی بیوتیک تراپی تزریقی، ارجح بوده ولی کلرامفینیکل، فلوروکینولون ها و تری متواپریم - سولفامتوکسازول ممکن است به صورت خوراکی مؤثرتر باشند.

جدول ۲۸-۲. روش‌های حذف آنتی‌بیوتیک‌های رایج	
روش حذف	دارو یا گروه دارویی
کلیوی	آسیکلواپیر، آمینوگلیکوزیدها، آمفوتریسین B، اکترسفالوسپورین‌ها، فلوروکنیلون‌ها، پنی‌سیلین‌ها، سولفونامیدها و تتراسیکلین‌ها (بجز داکسی‌سیکلین)، TMP-SMZ
کبدی	آمفوتریسین B، آمپی‌سیلین، سفپریازون، کلرامفینیکل، کلینداماپیسین، اریتروماپیسین، ایزوپنیازید، بیشتر آزول‌ها (بجز فلوروکنیلون‌ها، نفی‌سیلین، ریفامپین)
همودیالیز	آسیکلواپیر (و اغلب ضدپریوس‌ها)، آمینوگلیکوزیدها، سفالوسپورین‌ها (بجز سفونیسید، سفپریازون، سفتریاکسون)، پنی‌سیلین‌ها (بجز نفی‌سیلین)، سولفونامیدها

**اثر متعاقب آنتی‌بیوتیکی:** هرگاه مهار رشد باکتری‌ها پس از افت غلظت خونی آنتی‌بیوتیک ادامه یابد، به آن اثر متعاقب آنتی‌بیوتیکی گفته می‌شود. آمینوگلیکوزیدها و فلوروکنیلون‌ها دارای این اثر هستند.

مکانیسم‌های حذف آنتی‌بیوتیک	
آسیب کلیوی	تغییر در عملکرد کبد و کلیه و انجام دیالیز بر رروی فارماکوکنیتیک آنتی‌بیوتیک‌ها اثر گذشته و ممکن است اصلاح دوز لازم باشد.
۱- در آنوری (کلیرانس کراتی نین کمتر از ۵ ml/min)، نیمه عمر حذف داروهایی که از کلیه دفع می‌گردد، شدیداً افزایش می‌یابد، لذا لازم است که دوز این داروها به طور قابل توجهی کاهش یابد.	
۲- آنتی‌بیوتیک‌هایی که در نارسایی کلیه، کتراندیکه هستند، عبارتند از: سیدوفوپیر، نالیدیکسیک اسید، سولفونامیدهای طولانی اثر و تتراسیکلین‌ها	
۳- آنتی‌بیوتیک‌های زیر در مبتلایان به نارسایی کلیه به اصلاح دوز نیاز ندارند: اریتروماپیسین، کلینداماپیسین، کلرامفینیکل، ریفامپین و کتوکنیزول	
آسیب کبدی	آسیب کبدی: در مبتلایان به نارسایی کبدی، داروهایی زیر به اصلاح دوز نیاز دارند: آمپرناپیر، کلرامفینیکل، کلینداماپیسین، اریتروماپیسین، ایندیناپیر، مترونیدازول و تیگیسیکلین
دیالیز	دیالیز: دیالیز (به ویژه همودیالیز) سطح پلاسمایی بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها را کاهش داده و باید بعد از دیالیز این داروهای مجدد تجویز شوند. داروهایی که با همودیالیز از خون خارج نمی‌شوند، عبارتند از: آمفوتریسین B، سفونیسید، سفپریازون، سفتریاکسون، اریتروماپیسین، نفی‌سیلین، تتراسیکلین‌ها و وانکوماپیسین (جدول ۲۸-۲).

**مثال** کدامیک از آنتی‌بیوتیک‌های زیر در آنوری نیاز به تعدیل دوز ندارد؟  
(پرانتزی اسفند ۹۴ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- الف) سفالکسین  
ب) اریتروماپیسین  
ج) پنی‌سیلین G  
د) تتراسیکلین

الف ب ج د

**مثال** مرد ۵۰ ساله‌ای که با سابقه هپاتیت نوع B دارد و به علت عفونت تنفسی تحت درمان دارویی قرار دارد. با توجه به مطلب فوق کاهش دوز از دارویی متعاقب مصرف کدامیک از داروهای زیر ضروری است؟  
(پرانتزی اسفند ۹۴ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

■ **مانیتورینگ پاسخ به درمان:** مانیتورینگ پاسخ به درمان براساس علائم بالینی و بررسی‌های میکروبیولوژیک صورت می‌گیرد. طول مدت درمان به عوامل زیر بستگی دارد:

۱- نوع پاتوژن: عفونت‌های ناشی از قارچ و مایکوباکتریوم باید به مدت طولانی تری درمان شود.

۲- محل عفونت: آندوکاردیت و استئومیلیت به درمان طولانی تری نیاز دارند.

۳- وضعیت ایمنی بیمار

■ **شکست درمان آنتی‌بیوتیک:** علل پاسخ ناکافی بالینی یا میکروبیولوژیک به درمان‌های آنتی‌بیوتیکی، عبارتند از:

۱- خطای آزمایشگاه

۲- مشکلات مربوط به دارو: انتخاب غلط، نفوذ ضعیف به بافت، دوز ناکافی

۳- مشکلات مربوط به بیمار: ضعف دفاع می‌بازان و تخلیه نکردن آبسه

۴- مشکلات ناشی از پاتوژن: مقاومت و عفونت اضافه شده (Superinfection)

## عوامل مؤثر بر تجویز آنتی‌بیوتیک

■ **باکتریوسیدال در مقایسه با باکتریواستاتیک**

● **باکتریواستاتیک:** این داروها فقط باکتری را مهار می‌کنند. در داروهای باکتریواستاتیک، غلظت لازم برای مهار رشد باکتری بسیار کمتر از غلظت لازم برای کشتن باکتری است. آنتی‌بیوتیک‌های زیر باکتریواستاتیک هستند:

۱- کلینداماپیسین

۲- ماکرولیدها

۳- سولفونامیدها

۴- تتراسیکلین‌ها

● **باکتریوسیدال:** این آنتی‌بیوتیک‌ها، باکتری‌ها را می‌کشند. در این گروه از داروها، تفاوت اندکی بین غلظت مهارکننده رشد باکتری با غلظت کشندۀ باکتری وجود دارد. برای درمان آندوکاردیت، منزیت و عفونت در افراد با ضعف ایمنی باید از آنتی‌بیوتیک‌های باکتریوسیدال استفاده نمود. آنتی‌بیوتیک‌های این گروه، عبارتند از:

۱- آمینوگلیکوزیدها

۲- بتا-لاکتامازها

۳- فلوروکنیلون‌ها

۴- مترونیدازول

۵- اکثر داروهای ضدماکروباکتریوم‌ها

۶- استرپتومایرین‌ها

۷- وانکوماپیسین

■ **انواع اثرات آنتی‌بیوتیک‌ها**

● **اثر واپسیتۀ به غلظت:** در برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها با افزایش غلظت خونی آنها، سرعت و شدت باکتری‌کشی افزایش می‌یابد، لذا اثر آنها وابسته به غلظت است. آمینوگلیکوزیدها و فلوروکنیلون‌ها در این گروه قرار دارند.

● **اثر واپسیتۀ به مدت:** اثر برخی از آنتی‌بیوتیک‌ها، مستقل از غلظت دارو بوده و در طول مدتی که غلظت آنها از حداقل غلظت باکتری کش (MBC) بیشتر است. ادامه می‌یابد، لذا هر چقدر مدت زمانی که سطح آنها بالاتر از MBC باشد، بیشتر باشد، اثر آنها نیز بیشتر خواهد بود.

دو مکانیسم دیگری که موجب اثرات سینزیک می‌شوند، در زیر توضیح داده شده‌اند.

● **بلوک متواالی:** استفاده هم‌زمان از چند دارو ممکن است ۲ یا چند مرحله از مسیر متابولیک را مهار کند. به عنوان مثال تری‌متوپریم و سولفامتوکسازول، مراحل مختلف تشکیل اسید تراهیدروفولیک را بلوک می‌کنند.

● **بلوک آنزیم‌های غیرفعال کننده دارو:** اسید کلاؤلانیک، سولباقتام و تازوباقتام، پنی‌سیلیناز را مهار کرده و اغلب همراه با داروهای بتالاکتام حساس به پنی‌سیلیناز تجویز می‌شوند.

### تداخلات دارویی مهم

■ آمینوگلیکوزیدها: استفاده هم‌زمان از آمینوگلیکوزیدها با دیوتیک‌های قوس‌هنه، وانکومایسین یا سیس‌پلاتین موجب افزایش نفروتوکسیسیته یا اوتوتکسیسیته ناشی از آمینوگلیکوزیدها می‌شود.

■ سولفونامیدها: تداخلات دارویی سولفونامیدها، عبارتند از:

- ۱- ایجاد هیپوگلیسمی شدید در صورت مصرف تواأم با سولفونیل اوره‌ها
- ۲- افزایش هیپوپرتوپوینمی با وارفارین
- اریترومایسین: اریترومایسین، متابولیسم کبدی کلاؤپین، لوراتادین، فنی‌توئین، کینیدین، لیدوکائین، سیلدنافیل، تنوفیلین و وارفارین را مهار می‌کند.
- کتوکونازول: کتوکونازول متابولیسم کافئین، کاربامازپین، سیکلوسپورین، استاتین‌ها، متادون، OCP، فنی‌توئین، سیلدنافیل، وارپامیل و زیدوودین را مهار می‌کند.

■ ریفامپین: ریفامپین یک القاء‌کننده متابولیسم کبدی بوده و سطح خونی دیگوکسین، کتوکونازول، OCP، پروپرانولول، کینیدین، داروهای ضد رتینوبروسی و وارفارین را کم می‌کند.

■ واکنش شبیه‌دی سولفیرام: مصرف هم‌زمان مترونیدازول، کوتیریموکسازول و برخی از سفالوسپورین‌ها با اتانول موجب واکنش شبیه‌دی سولفیرام می‌شود.

### پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی

#### اصول پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی

- ۱- پروفیلاکسی باید همواره بر علیه یک پاتوژن اختصاصی باشد.
- ۲- در طی دوران مصرف آنتی‌بیوتیک، نباید مقاومت رخ دهد.
- ۳- داروی پروفیلاکتیک باید در دوره محدود تجویز شود.
- ۴- دوز درمانی متعارف باید تجویز شود.
- ۵- پروفیلاکسی فقط باید زمانی انجام شود که کارایی دارو ثابت شده باشد.

#### پروفیلاکسی غیرجراحی

۱- پروفیلاکسی‌های غیرجراحی شامل پیشگیری از عفونت‌های ناشی از CMV، HSV، HIV در پرسنل درمانی، آنفلوانزا، مالاریا، عفونت‌های مننگوکوکی و سل است.

۲- در مبتلایان به ایدز باید توکسوپلاسموز و پنومونی پنوموسیتیس جیره‌وسی تحت پروفیلاکسی قرار گیرد.

۳- پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی (البته با تأثیر کمتر) در زخم‌های ناشی از گاز گرفتگی انسان و حیوان و همچنین برونشیت مزمن به کار می‌رود.

۴- مبتلایان به لکوبنی شدید اغلب تحت پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی قرار می‌گیرند.

- الف) وانکومایسین  
د) اریترومایسین  
ج) سفکسیم

الف ب ج د

### حاملگی و نوزادان

۱- آمینوگلیکوزیدها (مثل جنتامایسین) ممکن است موجب آسیب نورولوژیک به نوزاد شوند.

۲- تتراسیکلین‌ها موجب دیسپلازی مینای دندان و مهار رشد استخوانی می‌شوند.

۳- سولفونامیدها با جدا کردن بیلی‌رویین از آلبومین سرم موجب کرن‌ایکتروس در نوزادان می‌گردد.

۴- کلارامفینیکل می‌تواند موجب سندروم کودک خاکستری شود.

۵- فلوروکینولون‌ها به علت اثر بر رشد غضروفی، در دوران حاملگی و کودکان کم سن توصیه نمی‌شوند.

■ **مثال** مصرف کدام آنتی‌بیوتیک زیر در دوران حاملگی کاملاً بی خطر است؟ (پراترنی اسفند ۹۳ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- الف) جنتامایسین  
ب) سفتربیاکسون  
ج) داکسی‌سیکلین  
د) سیپروفلوکسازین

الف ب ج د

### ترکیبات چند آنتی‌بیوتیک

اکثر عفونت‌ها باید با یک آنتی‌بیوتیک درمان شوند، با این وجود در شرایط زیر لازم است چند آنتی‌بیوتیک با هم تجویز گردد:

■ **شرایط اورژانس:** در عفونت‌های شدید مانند سپسیس و منثیت از ترکیب چند آنتی‌بیوتیک استفاده می‌شود.

■ **تأخیر در ایجاد مقاومت:** استفاده از ترکیب دارویی در مواردی که مقاومت به سرعت ایجاد شده به کاربرده می‌شود. به همین دلیل، استفاده از ترکیب دارویی در سل مهم است.

■ **عفونت‌های مختلط:** در برخی عفونت‌ها، چند ارگانیسم دخالت دارند، مثلاً در عفونت‌های صفاقی که توسط چند عامل پاتوژن مانند بی‌هوایی‌ها و کولی فرم‌ها ایجاد می‌شود و عفونت‌های پوسیتی که معمولاً به علت مخلوطی از پاتوژن‌های باکتریال، قارچی و ویروسی ایجاد می‌شوند.

■ **اثرات سینرژیستیک:** استفاده از چند دارو در برابر یک عامل پاتوژن خاص موجب ایجاد پاسخی بیش از پاسخ ایجاد شده در برابر یک دارو می‌گردد. به طور مثال ترکیبات زیر مؤثر هستند:

۱- پنی‌سیلین و جنتامایسین: این ترکیب در درمان آندوکاردیت انترکوکی به کار می‌رود.

۲- پنی‌سیلین و سیلین وسیع‌الطیف به همراه یک آمینوگلیکوزید: این ترکیب در درمان سودوموناس آنروزینوza تجویز می‌گردد.

۳- آمفوتوریسین B و فلوسیتوبزین: این ترکیب در منثیت کریپتوکوکی مؤثر است.

۴- وانکومایسین و ریفامپین: در درمان عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک اپیدرمیدیس و پنوموکوک مقاوم به پنی‌سیلین به کاربرده می‌شود.

- ۹- آنتی بیوتیک های مهمی که از طریق متابولیسم کبدی یا ترشح صفوایی دفع می شوند، عبارتند از: اریترومایسین، سفوپرازون، کلیندامایسین، داکسی سیکلین، ایزونیازید، کتوکنазول و نفی سیلین
- ۱۰- سفالوسپورین های نسل دوم مثل سفوکسیتین و سفووتان بیشتر از سفازولین بروی باکتری های بی هوازی روده مثل باکتروئید فرازیلیس مؤثر هستند.
- ۱۱- آمپی سیلین و کلیندامایسین می توانند موجب کولیت سودومامبرانو شوند، مترونیدازول داروی انتخابی درمان کولیت سودومامبرانو است. در بیماران حساس به مترونیدازول از وانکومایسین استفاده می شود (۱۰۰٪ امتحانی).

یادداشت ::

■ پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در جراحی: پروفیلاکسی از عفونت های جراحی هنگامی اندیکاسیون دارد که احتمال ایجاد عفونت بعد از جراحی در صورت عدم تجویز آنتی بیوتیک بیشتر از ۵٪ باشد.

- آنتی بیوتیک انتخابی
  - ۱- آنتی بیوتیک انتخابی، سفالوسپورین های نسل اول (مثل سفازولین) است.

۲- در بیمارستان هایی که ریسک عفونت با استافیلوکوک اورئوس و اپیدرمیس مقاوم به متی سیلین بیشتر است می توان از وانکومایسین به جای سفازولین استفاده کرد.

۳- در جراحی هایی که ریسک عفونت با باکتری های بی هوازی وجود دارد از سفووتان یا سفوکسیتین استفاده می شود.

- اندیکاسیون های پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در جراحی: جراحی هایی که پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی در آنها انجام می شوند؛ عبارتند از:

۱- جراحی دستگاه گوارش

۲- هیسترکتومی واژینال

۳- سزارین

۴- تهییض مفصل

۵- جراحی شکستگی باز

۶- اقدامات دندانپزشکی در بیماری های دریچه ای قلب و کسانی که دریچه مصنوعی دارند.

PLUS

Next Level

یادم باشد که

#### GUIDELINE & BOOK REVIEW

۱- تجویز کلامفینیکل، فلوروکینولون ها و تری متیپریم - سولفامتوکسازول به صورت خوارکی مؤثرتر هستند.

۲- اثرات آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون ها وابسته به غلظت است.

۳- اریترومایسین از طریق کبد دفع می شود، لذا در مبتلایان به نارسایی کلیه به اصلاح دوز نیاز ندارد.

۴- داروهای زیر را نمی توان به کمک دیالیز از بدن خارج نمود؛ آمفوتوسین B، سفونیسید، سفوپرازون، سفتربیاکسون، اریترومایسین، نفی سیلین، تتراسیکلین ها و وانکومایسین

۵- ترکیب پنی سیلین و جنتامایسین در درمان آندوکاردیت انتروکوکی به کار برده می شود.

۶- مصرف هم زمان مترونیدازول، کوتریموکسازول و برخی از سفالوسپورین ها با اثانول موجب واکنش دی سولفیرام می شود.

۷- آنتی بیوتیک انتخابی جهت پروفیلاکسی در جراحی، سفازولین است.

۸- مانیتورینگ سطح پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها بسیار مهم است؛ کاهش عملکرد کلیوی می تواند میزان پلاسمایی آمینوگلیکوزیدها را در طی چند ساعت به میزان خطرناکی بالا ببرد. آمینوگلیکوزیدها از طریق کلیه دفع می گرددند و هپاتوتوكسیک نیستند.

# درمان بیمار مسموم

## آنالیز آماری سؤالات فصل ۲۹

۲۹

درصد سؤالات فصل ۲۹ در ۲۰ سال اخیر: ۱/۳۳

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

۱- علائم ناشی از مسمومیت داروها، ۲- آنتی دوت مسمومیت ها

### جدول ۲۹-۱. علائم و نشانه های مسمومیت ها

■ هیپرتانسیون و تاکی کارדי
• آمفاتامین
• کوکائین
• داروهای آنتی موسکارینی
■ هیپوتانسیون و برادی کارדי
• کلیسم باورکرها
• بتاپلورکرها
• داروهای آرام بخش - خواب آور
■ هیپوتانسیون و تاکی کارדי
• ضد افسردگی های سه حلقه ای
• فنتیازین ها
• تئوفیلین
■ هیپرترمی
• داروهای آنتی موسکارینی
• سالیسیلات ها
• سمپاتومیمتیک ها
■ هیپوترمی
• اتانول
• سرکوب کننده های CNS
■ افزایش سرعت تنفس
• منوکسید کرین
• سالیسیلات ها
• داروهای مُسبب اسیدوز متابولیک یا آسپیکسی سلولی

- ۱- داروهای آرام بخش - خواب آور و اُپیوئید ها موجب سرکوب تنفسی، کوما و آسپیراسیون محتویات معده می گردند.
- ۲- کوکائین، فن سیکلیدین، ضد افسردگی های سه حلقه ای و تئوفیلین موجب قشنج، استفراغ و آسپیراسیون بعد از قشنج و سرکوب تنفسی بعد از قشنج می شوند.

### توكسيکوکينتิก

■ **تعريف:** به جذب، توزیع و حذف یک ماده سمی در بدن، توكسيکوکينتیک گفته می شود.

#### حجم توزیع

۱- داروهایی که حجم توزیع بالایی دارند، مانند داروهای ضد افسردگی و ضد مالاریا به کمک دیالیز از بدن خارج نمی شوند.

۲- داروهایی که حجم توزیع پائینی دارند، مانند لیتیوم، فنی توئین و سالیسیلات ها توسط دیالیز و افزایش دیورز از بدن ها خارج می گردند.

■ **دفع داروهای اسیدی و بازی:** در برخی موارد با قلیایی کردن ادرار می توان دفع کلیوی داروهای اسیدی ضعیف و با اسیدی کردن ادرار، دفع کلیوی داروهای قلیایی ضعیف را تسريع نمود.

۱- با تجویز  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ، ویتامین C و آب Cranberry می توان ادرار را اسیدی کرد.

۲- با تجویز بی کربنات سدیم می توان ادرار را قلیایی نمود.

■ **کلیرانس دارو:** کلیرانس داروها در غلظت توكسيک ممکن است با غلظت درمانی آن متفاوت باشد. به عنوان مثال، در مسمومیت با فنی توئین یا سالیسیلات ها، غلظت سرمی دارو از ظرفیت کبد برای حذف دارو بیشتر بوده و حذف دارو از کینتیک First-order (نیمه عمر ثابت) به کینتیک Zero-order (نیمه عمر متغیر) تغییر می کند.

### توكسيکودینامیک

■ **تعريف:** به اثرات نامطلوب سوموم در بدن، توكسيکودینامیک اطلاق می شود که به کمک آن می توان به تشخیص مسمومیت رسید (جدول ۲۹-۱)

### علل مرگ در مسمومیت ها

شایع ترین علل مرگ ناشی از مسمومیت های دارویی، مربوط به داروهای بوده که برای سوء مصرف یا خودکشی مصرف می شوند.

■ **پتاسیم سرم:** عملکرد میوکارد قلب به سطح سرمی پتاسیم وابسته است.

● **هیپرکالمی:** داروهایی که موجب هیپرکالمی می‌شوند، عبارتند از: بتاپلوكرها، دیژیتال (در موارد مسمومیت)، فلوراپید، لیتیوم و دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم.

● **هیپوکالمی:** داروهایی که موجب هیپوکالمی می‌شوند، عبارتند از: باریوم، آگونیست‌های بتا، متیل‌گزانتین‌ها، اغلب دیورتیک‌ها و تولوئن.



### سندرم‌های توکسیک ناشی از داروها

■ **داروهای آتنی موسکارینی (آتنی‌کلیندرزیک):**

● **علائم بالینی:** دلیریوم، هذیان، تشننج، کوما، تاکی‌کاردی، هیپرتابسیون، هیپرترمی، میدریاز، کاهش صدای روده و احتباس ادرار.

#### اصول درمان

۱- کنترل هیپرترمی

۲- فیزیوستیگمین ممکن است مفید باشد ولی نباید برای مسمومیت با سه حلقه‌ای‌ها استفاده شود.

■ **داروهای کولینو‌میمتیک:**

● **انواع:** کاربامات و مهارکننده‌های کولین استراز ارگانوفسفات.

● **علائم بالینی:** اضطراب، آزیتابسیون، تشننج، کوما، برادی‌کاردی یا تاکی‌کاردی، مردمک Pinpoint، تعریق، افزایش ترشح بزاق، افزایش حرکات روده، فاسیکولاسیون عضلانی و سپس فلنج عضلات.

#### اصول درمان

۱- حمایت تنفسی

۲- درمان با آتروپین و پرالیدوکسیم

۳- آلدگر زدایی

■ **اوپیوئیدها**

● **انواع:** هروئین، مورفین و متادون

● **علائم بالینی:** لتارزی، خواب‌آلودگی، کوما، برادی‌کاردی، هیپوتانسیون، هیپرونتیلاسیون، مردمک Pinpoint، پوست سرد، کاهش صدای روده و شلی عضلات.

#### اصول درمان

۱- برقراری راه هوایی و حمایت تنفسی

۲- تجویز نالوکسان در صورت نیاز

■ **سالیسیلات‌ها (آسپرین):**

● **علائم بالینی:** کانفیوژن، لتارزی، کوما، تشننج، هیپرونتیلاسیون، هیپرترمی، دهیدراتاسیون، هیپوکالمی و اسیدوز متابولیک با آنیون گپ بالا.

#### اصول درمان

۱- اصلاح اسیدوز و اختلالات آب و الکترولیت

۲- دیورز قلیایی یا همودیالیز

■ **داروهای خواب‌آور- آرام‌بخش**

● **انواع:** باریتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها و اتانول

● **علائم بالینی:**

۱- ابتدا مهارگسیختگی و سپس لتارزی، استوپور و کوما

۲- نیستاگموس شایع است.

۳- کاهش تون عضلانی و هیپوترمی

۳- ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و گلیکوزید‌های قلبی موجب آریتمی‌های خطرناک و کشنده می‌گردد.

۴- برخی از داروها موجب هیپوتانسیون شدید می‌شوند.

۵- مسمومیت با استامینوفن، قارچ آمانیتا فالوئیدس، فلزات سنگین و مواد استنشاقی با آسیب مستقیم به کبد و کلیه می‌توانند موجب مرگ شوند.



### برخورد با بیمار مسموم

■ **عملکرددهای حیاتی:** مهم‌ترین قسمت درمان بیماران مسموم، حفظ عملکرددهای حیاتی بوده که با حروف اختصاری **ABCD** مشخص می‌شود.

● **راه هوایی (A):** شایع‌ترین اختلال حیاتی، اختلال در تنفس است؛ لذا اوّلین قدم باز نگه داشتن راه هوایی (A) است.

● **تنفس (B):** پس از برقراری راه هوایی، باید ونتیلاسیون موثر برقرار شود.

● **گردش خون (C):** گردش خون باید از بیانی شود و در صورت نیاز مورد حمایت قرار گیرد. اگر فیبریلاسیون بطنی وجود داشته باشد، باید سریعاً اصلاح شود.

● **تجویز دکستروز ۵٪:** در هر بیمار کومایی پس از گرفتن نمونه خون برای آزمایشگاه و قبل از آماده شدن جواب آزمایش باید دکستروز ۵٪ به منظور جلوگیری از آسیب مغزی ناشی از هیپوگلیسمی به صورت وریدی تجویز شود.

#### سایر داروها

۱- به منظور پیشگیری از سندرم ورنیکه در بیماران مشکوک به الکلیسم و سوءتعذیب باید تیامین تجویز شود.

۲- در بیماران با نشانه‌های سرکوب تنفسی و CNS، تجویز نالوکسان وریدی ممکن است اثرات ناشی از مسمومیت با اوپیوئیدها را ببرطرف کند.

۳- فلومازنیل که آنتی‌دوت بنزودیازپین‌ها است، نباید به صورت روئین تجویز شود، چرا که موجب تحریک تشننج می‌شود.



### شناسایی ماده سمی

#### ا سمولار گپ

● **تعريف:** به اختلاف بین اسمولاریته اندازه گیری شده سرم با اسمولاریته قابل انتظار که توسط فرمول زیر به دست می‌آید، اسمولار گپ گفته می‌شود: اسمولاریته به کمک فرمول زیر محاسبه می‌شود:

$$\frac{\text{کل} \text{K} + \text{BUN}}{18} \times \text{Na}$$

● **افزایش اسمولار گپ:** اسمولار گپ در حالت طبیعی، صفر است.

افزایش اسمولار گپ در مسمومیت با اتانول، متانول و اتیلن گلیکول (ضدیخ) دیده می‌شود.

● **آنیون گپ:** آنیون گپ از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$\text{AG} = (\text{Na} + \text{K}) - (\text{HCO}_3 + \text{Cl})$$

● **آنیون گپ طبیعی:** آنیون گپ طبیعی بین ۱۲ تا ۱۶ mEq/L است.

● **افزایش آنیون گپ:** آنیون گپ در کتواسیدوز دیابتی، نارسایی کلیه و اسیدوز متابولیک ناشی از داروها به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. داروهایی که موجب افزایش آنیون گپ می‌شوند، عبارتند از: سیانید، اتانول، اتیلن گلیکول، ایوبروفن، ایزوپیازید، آهن، متانول، فنلزین، سالیسیلات‌ها، ترانیل سیپرومین، اسید و پروئیک و دراپامیل

جدول ۲۹-۲. علائم مسمومیت‌های مهم		
دارو	عراض	
استامینوفن	بی‌اشتهایی خفیف، تهوع، استفراغ، یرقان تأخیری، نارسایی کبدی و کلیوی	
ضدیخ (اتیلن‌گلیکول)	نارسایی کلیه، کریستال در ادرار، افزایش آنیون گپ و اسماولاز گپ، در شروع تحریک CNS، معاینه چشم‌ها طبیعی است.	
بوتولیسم	دیسفاری، دی‌آرآری، پتوز، افتالموپاری، ضعف عضلانی، دوره کمون ۱۲-۳۶ ساعت	
مونوکسیدکربن (CO)	کوما، اسیدوز متابولیک، خونریزی شبکیه	
سیانید	بوی بادام تلخ، تشننج، کوما، ECG غیرطبیعی	
آهن	اسهال خونی، کوما، ماده رادیوپاک در دستگاه گوارش (در رادیوگرافی)، بالا رفتن لکوسیت‌ها، هیپرگلیسمی	
سرپ	درد شکم، هیپرتابسیون، تشننج، ضعف عضلانی، مزه فلزی، بی‌اشتهایی، آنسفالوپاتی، نوروباتی حرکتی تأخیری، تغییر در عملکرد دستگاه تناسلی و کلیه	
جیوه	نارسایی حاد کلیه، ترمور، افزایش ترشح بزاق، تیزیوت، کولیت، Erethism (رفتار تحریکی و گریه)، سندروم نفروتیک	
متانول	تنفس سریع، علائم بینایی، اسماولارگپ، اسیدوز متابولیک شدید	
فن‌سیکلیدین (PCP)	کوما با چشم باز، نیستاگموس افقی و عمودی	
LSD	توهم، میدریاز، هیپرتابسیون	
Amanita نوع (Phalloides)	تهوع و استفراغ شدید ۸ ساعت پس از مصرف، نارسایی تأخیری کلیه و کبد	

۱- تجویز چندین بار شارکول فعال در مسمومیت با آمی تریپتیلین، باربیتورات‌ها، کاربامازپین، دیزیتال، فن‌سیکلیدین، پروپوکسیفن، تئوفیلین، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و اسید والپروئیک مؤثر بوده و موجب خارج‌سازی این داروها می‌شود.

۲- شارکول به آهن، لیتیوم و پتاسیم متصل نشده و به الكل و سیانید به صورت ضعیفی متصل می‌گردد.

■ **شستشوی معده:** به طور کمتر شایع از شستشوی معده برای خارج‌سازی داروهای غیرسوژاننده در بیماران هوشیاریا کومایی که لوله اندوتراکتال کاف دارند، استفاده می‌شود.

■ **شربیت ایپیکاک:** به علت خطر آسپیراسیون این دارو دیگر به کار برده نمی‌شود.

■ **شستشوی کامل روده:** شستشوی کامل روده با پلی اتیلن گلیکول (با الکتروولیت‌های متعادل) برای پاکسازی روده از قرص‌های آهن، قرص‌های دارای پوشش روده‌ای و بسته‌های مواد مخدر به کار برده می‌شود.

■ **مُلین‌ها:** ملین‌ها مثل سوربیتول می‌توانند جذب را کاهش دهند و خارج‌سازی سوم را از دستگاه گوارش تسهیل نمایند.



### تسريع در حذف داروها

■ **قیایی کردن ادرار:** قیایی کردن ادرار (دیورز قیایی) در مسمومیت با داروهای زیر به حذف دارو کمک می‌کند:

۴- در مسمومیت‌های شدید، مردمک‌های کوچک، هیپوتانسیون و کاهش صدای روده‌ای رخ می‌دهد.

### اصول درمان

۱- برقراری راه هوایی و حمایت تنفسی

۲- اجتناب از تجویز بیش از حد مایعات

۳- در مسمومیت با بنزودیازپین‌ها، تجویز فلومازنیل را در نظر بگیرید.

### داروهای محرك CNS

■ **انواع:** آمفاتامین، کوکائین، فن‌سیکلیدین و Bath Salt

■ **علائم بالینی:** آثیتاسیون، اضطراب، تشنج، هیپرتانسیون، تاکی‌کاردی، آریتمی، نیستاگموس عمودی و افقی در فن‌سیکلیدین، پوست گرم و مرتبط، هیپرترمی، افزایش تون عضلانی و احتمالاً رابدمیولیز

### اصول درمان

۱- کنترل تشنج‌ها با بنزودیازپین‌ها (مثل لوراپام)

۲- کنترل هیپرتانسیون و هیپرترمی

### داروهای SSRI

### علائم بالینی

۱- خفیف: لرزش، هیپرفلکسی و اسهال

۲- شدید: رژیدیتی عضلانی، تب و تشنج و ناپایداری قلبی عروقی

### اصول درمان

۱- قطع مصرف دارو

۲- درمان‌های حمایتی

۳- تجویز سیپروهپتادین به عنوان آنتی‌دوت

### داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای

### علائم بالینی

۱- اثرات آنتی‌موسکارینی

۲- وجود نشانه "3C" که عبارتند از:

الف) کوما

ب) تشنج

ج) توکسیسیته قلبی شامل QRS پهن، آریتمی و هیپوتانسیون

### اصول درمان

۱- کنترل تشنج

۲- اصلاح اسیدوز و عوارض قلبی با ونتیلاسیون

۳- تجویز بی‌کربنات سدیم

۴- تجویز نوراپی‌نفرين برای هیپوتانسیون

۵- کنترل هیپرترمی

## آلودگی زدایی

■ **تعریف:** به خارج نمودن سموم جذب نشده از پوست یا دستگاه گوارش، آلودگی زدایی یا Decontamination گفته می‌شود.

■ **شستشوی پوست:** در مسمومیت با عوامل موضعی مانند حشره‌کش‌ها و حلال‌ها، ابتدا لباس بیمار درآورده شده و سپس پوست بیمار شسته می‌شود.

■ **شارکول فعال:** برای اکثر مسمومیت‌های خوارکی، شارکول فعال به صورت دهانی یا بالوله معده برای بیمار تجویز می‌شود تا از جذب توکسین‌های باقی مانده در روده جلوگیری شود.

جدول ۲۹-۳. آنتی دوتهای مهم (۱۰۰٪ امتحانی)	
سم	آنتی دوت
استامینوفون؛ بهترین زمان تجویز ظرف ۸ تا ۱۰ ساعت پس از Overdose.	استیل سیستئین
مهارکنندهای کولین استراز؛ مسمومیت سریع الاثر با قارچ همراه با اثرات موسکارینی	آتروپین
داروهای کاربیوتکسیک سرکوب کننده غشایی، مثل کیتیدین، ضد افسردگی های سه حلقه ای	بی کربنات سدیم
آهن	دفروكسامین
آنتی بادی های ضد دیگوکسین دیگوکسین و گلیکوزیدهای قلبی کافشین، تثویلین، سمپاتومیمتیک ها	اسموولول
متانول، اتیلن گلیکول (فومپیزول بهتر تحمل می شود)	اتانول
بنزودیازپین ها، زولپیدم (توجه: فلومازنیل ممکن است محرك ایجاد تشنج باشد)	فلومازنیل
متانول، اتیلن گلیکول	فومپیزول
پتابولکرها	گلرکاگون
هیپوگلیسمی	گلرکز
سیانید	هیدروکسی کربالامین
ضد دردهای اوبیوتیدی	نالوکسان
منواکسیدکرین	اکسیژن
آنتی دوت پیشنهادی برای بلوک کنندهای گیرنده های موسکارینی و قیمت اثرات CNS بیاز است و نه به عنوان آنتی دوت برای سه حلقه ای ها	فیزوستیگمین
مهارکننده کولین استراز اگانوفسفات، اگر در ۲۴ ساعت اول تجویز شود، مؤثر است.	پرالیدوکسیم (2-PAM)
فلوراولد، کلسیم بلوکرها	کلسیم

**مثال** در مسمومیت با کدامیک از داروهای زیر **فلومازنیل**، آناتاگونیست انتخابی است؟ (پرانتزی شهریور ۹۴ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

- (الف) فنوباریتاتن  
(ب) سوماتریپتاتن  
(ج) بوسپیرون  
(د) زولپیدم

**الف ب ج د**

**PLUS**

Next Level

## یادم باشد که

- ۱- داروهایی که حجم توزیع بالایی دارند، مانند داروهای ضد افسردگی و ضد مالاریا به کمک دیالیز از بدن خارج نمی شوند.  
۲- داروهایی که حجم توزیع پائینی دارند، مانند لیتیوم، فنی تئین و سالیسیلات ها توسط دیالیز و افزایش دیورز از بدن خارج می شوند.

- ۱- فلوراید  
۲- ایزونیازید  
۳- فلوروکینولون ها  
۴- فنوباریتاتن  
۵- سالیسیلات ها
- **اسیدی کردن ادرار؛ اسیدی کردن ادرار در مسمومیت با بازهای زیر مؤثر است:**
- آمفاتامین ها
  - نیکوتین
  - فن سیکلیدین
- **همودیالیز؛ داروهای زیر را می توان با همودیالیز از بدن خارج نمود:**
- اتیلن گلیکول
  - لیتیوم
  - متافورمین
  - پروکاتین آمید
  - سالیسیلات ها
  - اسید والپروئیک

**مثال** یک زن ۸۰ ساله مبتلا به دیابت نوع II در وضعیت **کوما** به همراه تاکی پنه، تاکی کاردی، هیپوتانسیون و اسیدوز لاتکیک شدید، ۹ ساعت بعد از خوردن تعداد داروی متافورمین به اورژانس آورده شده است. غلظت گلولکتر خون ۱۴۸ mg/dl است. اقدامی که بیشترین بهبود را در وضعیت این بیمار ایجاد می نماید، چیست؟

- (الف) تجویز شارکول فعل  
(ب) همودیالیز  
(ج) تجویز گلوكاگون  
(د) تجویز شربت ایکاک

**الف ب ج د**

## آنتی دوتهای

برای برخی از مسمومیت ها، آنتی دوت (پادزه) وجود دارد. چون مدت اثر آنتی دوت ها معمولاً کمتر از سه ساعت بوده، باید چند بار تجویز شوند (جدول ۲۹-۳).

**مثال** تجویز زودهنگام استیل سیستئین در مسمومیت با کدام دارو می تواند نجات دهنده جان بیمار باشد؟ (دستیاری - اردیبهشت ۹۳)

- (الف) کدئین  
(ب) آسپرین  
(د) سلکوکسیب  
(ج) استامینوفون

**الف ب ج د**

**مثال** یک پسر ۱۸ ماهه که به علت خوردن قرص های متاپرولول مادریزگش دچار کاهش هوشیاری، هیپوتانسیون و برادی کاردی شده است به اورژانس مسمومیت آورده شده است؛ از کدام از داروهای زیر به عنوان آنتی دوت استفاده می کنید؟

- (الف) آتروپین  
(ب) گلوكاگون  
(ج) نئوستیگمین  
(د) اسموولول

**الف ب ج د**

- 11- مسمومیت با ضدافسردگی های سه حلقه ای موجب نشانه های "3C" می شوند که عبارتند از:
- (الف) کوما
  - (ب) تشننج
  - (ج) توکسیسیته قلبی شامل QRS پهن، آریتمی و هیپوتانسیون
- 12- در مسمومیت با ضدافسردگی های سه حلقه ای از بی کربنات سدیم استفاده می شود.
- 13- داروهایی که می توان با همودیالیز از بدن خارج نمود، عبارتند از: اتیلن گلیکول، لیتیوم، متفورمین، پروکائین آمید، سالیسیلات ها و اسید والپروئیک
- 14- آنتی دوت های مهم، عبارتند از:
- استیل سیستین: استامینوفن
  - بی کربنات سدیم: ضدافسردگی های سه حلقه ای
  - اتانول: متانول و اتیلن گلیکول
  - اسماولول: تئوفیلین
  - گلوكاجون: بتابلوکرها
  - نالوکسان: اوپیوئیدها
  - فیزوستیگمین: بلوک کننده ریپتورهای موسکارینی
  - پرالیدوکسیم: حشره کش های ارگانوفسفره
- 15- در بیمارانی که مواد سوزاننده مصرف کرده اند نباید شستشوی معده انجام شود و نباید شربت اپیکاک تجویز شود.

- 3- ضدافسردگی های سه حلقه ای و گلیگوزیدهای قلبی موجب آریتمی های خطرناک و کشنده می گردند.
- 4- در هر بیمار کومایی پس از گرفتن نمونه خون برای آزمایشگاه و قبل از آماده شدن جواب آزمایش باید دکستروز ۵۰٪ وریدی تجویز شود.
- 5- به منظور پیشگیری از ستدرم ورنیکه در بیماران مشکوک به الکلیسم و سوء تغذیه باید تیامین تجویز شود.
- 6- افزایش اسموolar گپ در مسمومیت با اتانول، متانول و اتیلن گلیکول (ضد بیخ) دیده می شود.
- 7- داروهایی که موجب افزایش آنیون گپ می شوند، عبارتند از: سیانید، اتانول، اتیلن گلیکول، ایبوبروفن، ایزونیازید، آهن، متانول، فلزین، سالیسیلات ها، ترانیل سیپرومین، اسید والپروئیک و وراپامیل
- 8- مسمومیت با حشره کش های ارگانوفسفره موجب تشننج، افزایش ترشح بzac، افزایش حرکات روده (اسهال)، تعریق، فاسیکولاسیون عضلانی و مردمک Pinpoint می شوند. درمان با آتروپین و پرالیدوکسیم است.
- 9- مسمومیت با اوپیوئیدها موجب خواب آلودگی، هیپووتیلاسیون (سرکوب تنفسی) و مردمک Pinpoint می شود. برای درمان از نالوکسان استفاده می شود.
- 10- یکی از علائم کاراکترسیتیک مسمومیت با فن سیکلیدین، نیستاگموس افقی و عمودی است.

## کتاب های صوتی و الکترونیکی (Ebook)

### خدمتی دیگر

#### نسخه الکترونیکی (Ebook) مجموعه کتب مؤسسه

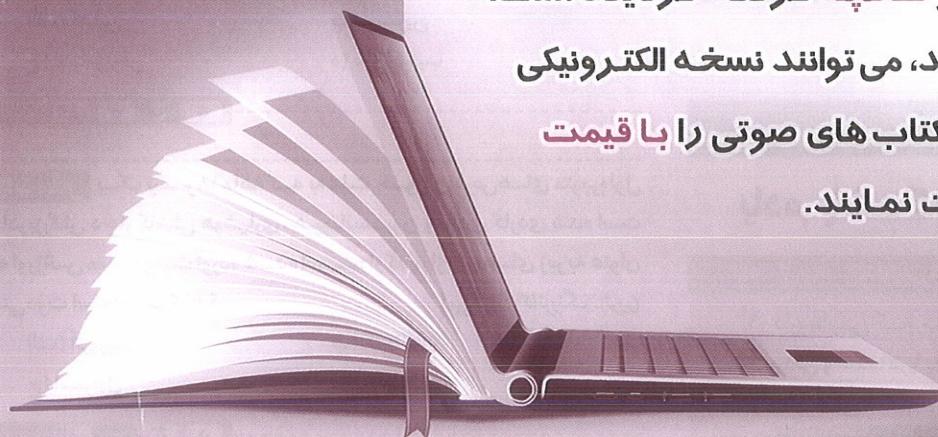
فرهنگی انتشاراتی دکتر کامران احمدی و کتاب های صوتی

در سایت مؤسسه و طاقچه عرضه گردیده است.

افرادی که تمایل دارند، می توانند نسخه الکترونیکی

کتاب ها (Ebook) و کتاب های صوتی را با قیمت

مناسب تری دریافت نمایند.



# داروهای گوارشی

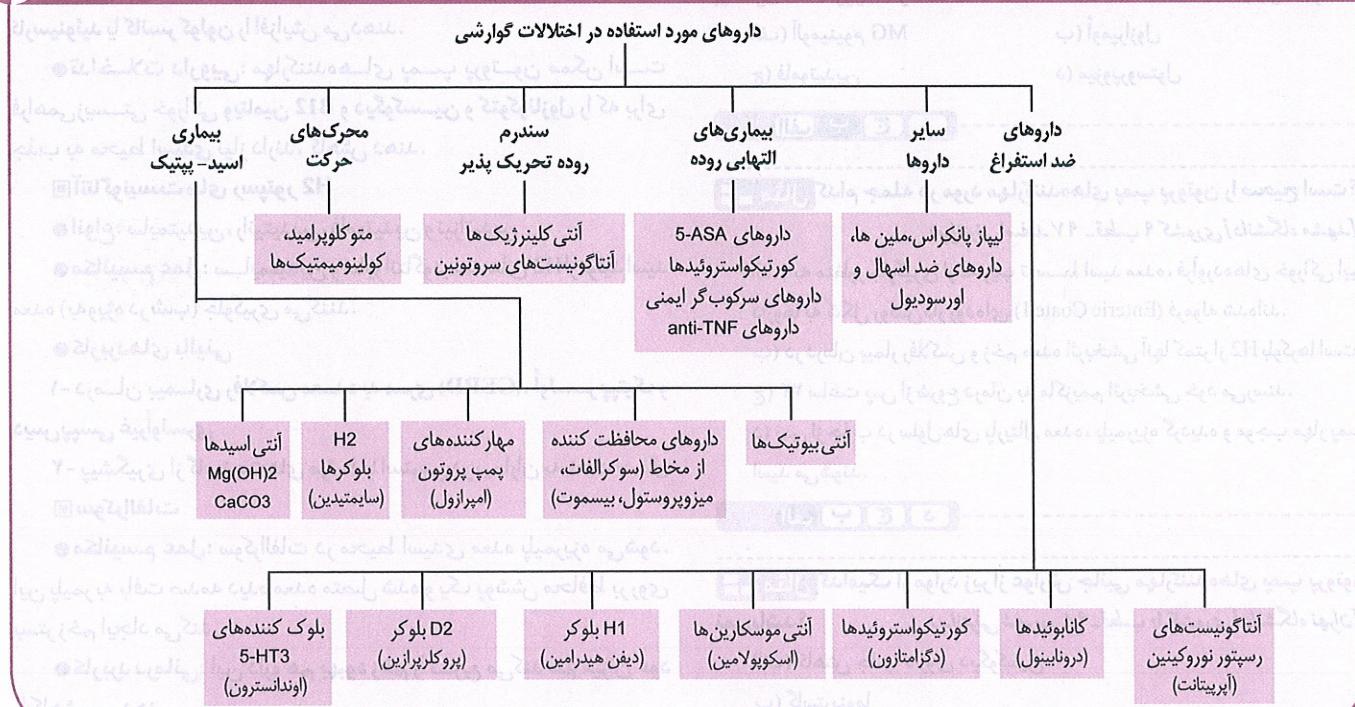
## آنالیز آماری سؤالات فصل ۳۰

در صد سؤالات فصل ۳۰ در ۲۰ سال اخیر: ۵/۱٪

مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده اند (به ترتیب):

- ۱- انواع مسهل‌ها، ۲- داروهای محرک دستگاه گوارش، ۳- داروهای ضداستفراغ، ۴- داروهای ضداسهال، ۵- داروهای مورد مصرف در IBD و IBS

## Preview



۳- کربنات کلسیم و بیکربنات سدیم: برخلاف داروهای فوق از روده جذب می‌شوند و به دلیل ایجاد عوارض سیستمیک، کمتر به کار می‌روند.

● **کاربرد درمانی:** آنتی‌اسیدها میزان عود زخم پیتیک را کاهش می‌دهند.

● **مکانیسم عمل:** آنتی‌اسیدها، بازی‌های ضعیفی بوده که دارای اثرات زیر هستند:

- ۱- خنثی کردن اسید معده با ترکیب با پروتون‌های داخل لومن دستگاه گوارش
  - ۲- تحریک اثرات محافظتی مخاط معده
- **انواع:**
- ۱- هیدروکسید میزیوم: اثر ملینی دارد.
  - ۲- هیدروکسید آلومینیوم: اثر بیوست‌زایی دارد.

## داروهای بیماری اسید- پیتیک

### آنتی‌اسیدها

● **مکانیسم عمل:** آنتی‌اسیدها، بازی‌های ضعیفی بوده که دارای اثرات زیر هستند:

- ۱- خنثی کردن اسید معده با ترکیب با پروتون‌های داخل لومن دستگاه گوارش
  - ۲- تحریک اثرات محافظتی مخاط معده
- **انواع:**
- ۱- هیدروکسید میزیوم: اثر ملینی دارد.
  - ۲- هیدروکسید آلومینیوم: اثر بیوست‌زایی دارد.

## ● فارماکوکنیتیک

- ۱- نوع خوارکی این داروها با پوشش رودهای بوده که از غیرفعال شدن آنها توسط اسید معده جلوگیری می‌کند.  
 ۲- پس از جذب در روده، سریعاً توسط کبد متabolized شده و نیمه عمر آنها ۱ تا ۲ ساعت است. طول مدت اثرا برین داروها، ۲۴ ساعت بوده و ممکن است برای اثر کامل به ۳ تا ۴ روز درمان نیاز باشد.

## ● کاربردهای درمانی

- ۱- درمان GERD و زخم پیتیک (مؤثرتر از H2 بلوکرها)  
 ۲- درمان دیسپسی بدون اولسر (اثریکسان با H2 بلوکر)  
 ۳- پیشگیری از خونریزی مخاطی مرتبط با استرس (اثریکسان با H2 بلوکرها)  
 ۴- درمان گاسترینوما

## ● عوارض جانبی

- ۱- عوارض جانبی ناشایع بوده و شامل اسهال، درد شکم و سردرد هستند.  
 ۲- درمان درازمدت با PPI ها ممکن است موجب هیپرگاسترینی شود.  
 ۳- در بیمارانی که PPI مصرف می‌کنند، ممکن است ریسک عفونت‌های تنفسی و رودهای اندکی افزایش یابد.

◀ **نکته** هیچ مطالعه‌ای نشان نداده است که این داروها احتمال بروز کارسینوئید یا کانسر کولون را افزایش می‌دهند.

- **تداخلات دارویی**: مهارکننده‌های پمپ پروتون ممکن است فراهمی‌زیستی خوارکی ویتامین B12 و دیگر ویتامین و کتونازول را که برای جذب به محیط اسیدی نیاز دارند، کاهش دهند.

## ■ آتناگونیست‌های رسپتور H2

- **انواع**: سایمیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و نیزاتیدین  
 ● **مکانیسم عمل**: سایمیدین و سایر آتناگونیست‌های H2 از تولید اسید معده (به ویژه در شب) جلوگیری می‌کنند.

## ● کاربردهای بالینی

- ۱- درمان بیماری رفلاکس معده به مری (GERD)، اولسر پیتیک و دیسپسی غیراولسری  
 ۲- پیشگیری از گاستریت‌های مرتبط با استرس در بیماران به شدت بدهال

## ■ سوکرالفات

- **مکانیسم عمل**: سوکرالفات در محیط اسیدی معده پلیمریزه می‌شود. این پلیمر به بافت صدمه دیده معده متصل شده و یک پوشش محافظ بر روی بسترهای خود می‌سازد.

- **کاربرد درمانی**: این دارو هم بهبود زخم را تسريع می‌کند هم میزان عود را کاهش می‌دهد.

!**توجه** سوکرالفات باید ۴ بار در روز مصرف شود.

- **عوارض جانبی**: عوارض سوکرالفات بسیار کم است. این دارو حلالیت بسیار کمی داشته و اثرات سیستمیک آن در مصرف خوارکی قابل توجه نیست.

## ■ میزوپروستول

- **مکانیسم عمل**: آنالوگ پروستاگلیندین E1 (PGE1) بوده که موجب افزایش محافظت مخاطی و مهار ترشح اسید می‌شود.  
 ● **کاربرد بالینی**: میزوپروستول جهت کاهش خطر زخم در مصرف کنندگان داروهای NSAID مؤثر بوده ولی چون نیاز به دوزهای متعدد روزانه داشته و از طرفی به علت عوارض جانبی (ناارهتی گوارشی و اسهال) توسط بیمار تحمل نمی‌شود، به طور گستره‌ای استفاده نمی‌شود.

## داروهای محرك دستگاه گوارش

■ **تعریف**: به داروهایی که حرکت دستگاه گوارش فوقانی را تحریک می‌کنند، داروهای پروکنیتیک گفته می‌شود.

## ● کاربردهای بالینی

- ۱- گاسترولپارزی  
 ۲- تأخیر در تخلیه معده پس از جراحی  
 ۳- GERD (به علت افزایش فشار اسفنکتر تحتانی مری)



جدول ۳۰-۱. مکانیسم‌های اصلی داروهای ملین	
پسیلیوم، متیل سلولز، پلی کاربوفیل	Bulk forming
دیکلیسیرین، روغن معدنی	نرم‌کننده‌های مدفع
اکسید منیزیوم، سوربیتول، لاکتولوز، سیترات منیزیوم، فسفات سدیم، پلی اتیلن گلیکول	اسموتیک
کاسکارا، سننا، Aloë	محركها
لوبی پروستون	فعال‌کننده کانال کلر
لیناکلوتید (غیرهستقیم از طریق cGMP)	آنتاگونیست رسپتور اوپیوئیدی
Alvimopan	متیل نالتروکسان،

## داروهای ضد اسهال

■ **آنواع:** مؤثرترین داروهای ضد اسهال، اوپیوئیدها و مشتقان آنها هستند که بیشترین اثرات ضد اسهال و کمترین اثرات CNS را دارند.

■ **دیفنوکسیلات و لوپرامید:** این داروهای آنالوگ‌های مپریدین بوده که اثرات ضد درد خفیف دارند. این داروهای فعال‌کننده گیرنده‌های  $\mu$  اوپیوئیدی در سیستم عصبی روده هستند.

■ **توجه:** دیفنوکسیلات با یک آکالالوئید آنتی‌موسکارینی (مثل آتروپین) ترکیب شده تا احتمال سوءاستفاده دارویی کم شود. دوزهای بالای دیفنوکسیلات اثرات اوپیوئیدی بر روی CNS دارند در حالی که لوپرامید اثر انکدی بر روی CNS دارد.

■ **کانولین:** یک سیلیکات آلومینیوم منیزیوم هیدراته بوده که با پکتین (یک کربوهیدرات غیرقابل هضم مشتق از سیب) ترکیب می‌شود. کانولین پکتین با جذب سوموم باکتریال و مایعات، آبکی بودن مدفع را کاهش می‌دهد. این ترکیب ممکن است با جذب سایر داروهای تداخل کرده و همچنین موجب بیوست شود.

■ **کاربید بالینی:** داروهای ضد اسهال در بیماران با اسهال خفیف تا متوسط حاد، کاربید دارد.

■ **کنتراندیکاسیون:** تجویز داروهای ضد اسهال در موارد زیر کنتراندیکه است:

- ۱- اسهال خونی
- ۲- تپ بالا
- ۳- عوارض سیستمیک

■ **مثال:** کدامیک از داروهای وابسته به ضد دردهای اوپیوئیدی زیر به جهت عدم انتشار به CNS، یوفوریا ایجاد نکرده و مورد سوءصرف قرار نمی‌گیرد؟ (پرانتزی اسفند ۹۳ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

- (الف) دیفنوکسیلات
- (ب) فنتانیل
- (ج) متادون
- (د) لوپرامید

الف ب ج د

## متولوپرامید و دمپریدون

■ **مکانیسم عمل:** این داروها آنتاگونیست رسپتور D2 دوپامین بوده و حرکات دستگاه گوارش را تحریک می‌کنند.

## کاربید بالینی

۱- تحریک دستگاه گوارش فوکانی

۲- جلوگیری از استفراغ پس از بیهوشی و شیمی درمانی

## عارض جانبی

۱- مصرف مزمن متولوپرامید می‌تواند موجب علائم پارکینسونیسم و سایر عوارض اکستراپiramیدال و هیپرپرولاکتینمی شود.

۲- دمپریدون از سد خونی - مغزی عبور نکرده و عوارض CNS کمتری دارد.

■ **اریترومایسین:** یک آنتی‌بیوتیک ماکرولیدی بوده که با تحریک رسپتورهای موتیلین، حرکات روده را بهبود بخشیده و در برخی مبتلایان به گاستروپارازی مفید است.

## مثال: مکانیسم اثر اصلی دومپریدون در افزایش حرکات دستگاه گوارش

کدام است؟ (پرانتزی شهریور ۹۱ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

- (الف) مهار سیستم کلینریزیک
- (ب) مهار گیرنده‌های 5HT4
- (ج) مهار گیرنده‌های 5HT3
- (د) مهار گیرنده‌های 5HT2
- (ه) مهار گیرنده‌های 5HT1

الف ب ج د

## مثال: کدامیک از داروهای ضدتھوئ، اثرات پروکتیک هم دارد؟

(دستیاری - اردیبهشت ۱۴۰۱)

- (الف) پروماتازین
- (ب) اوندانسترون
- (ج) دیمن‌هیدرینات
- (د) متولوپرامید

الف ب ج د

## مُسهل‌ها (ملین‌ها)

■ **مکانیسم عمل:** داروهای مُسهل یا ملین با مکانیسم‌های مختلفی حرکات روده را افزایش می‌دهند (جدول ۳۰-۱):

۱- اثرات تحریکی بر روی دیواره روده

۲- حجمی کردن مدفع (Bulk-forming) که موجب انقباض رفلکسی روده می‌شود.

۳- نرم کردن مدفع سفت

۴- اثر لوبریکان که عبور مدفع از رکتوم را تسهیل می‌کند.

## مثال: لوپی‌پروستون (Lubiprostone) جزو کدام دسته از مُسهل‌های

زیر است؟ (پرانتزی شهریور ۹۷ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- (الف) نرم‌کننده‌های مدفع
- (ب) اسموتیک
- (ج) محرك
- (د) فعال‌کننده کانال کلر

الف ب ج د

■ **مثال:** کدامیک از داروهای زیر در گروه ملین‌های حجم افزایا (Bulk-forming) قرار می‌گیرد؟ (فارماکولوژی PHD)

- (الف) روغن کرچک
- (ب) پسیلیوم
- (ج) گلیسین
- (د) لاکتولوز

الف ب ج د

■ آلوسترون: آلوسترون یک آنتاگونیست قوی 5HT3 است. برای درمان زنان مبتلا به IBS شدید همراه با اسهال به کار می رود. دو عارضه جانبی این دارو عبارتند از:

- ۱- بیوست (حتی بیوست شدیدی که نیاز به بستری در بیمارستان دارد).
- ۲- کولیت ایسکمیک اگرچه عارضه نادری بوده ولی به همین علت مصرف این دارو محدود شده است.

■ لوپیپروستون: یک ملین بوده که با فعال کردن کانال های کلر نوع ۲ در روده کوچک عمل می کند. لوپیپروستون برای درمان زنان مبتلا به IBS با بیوست شدید تأیید شده است.

■ لیناکلوزید: این دارو با اتصال به گوانیل سیکلаз - C در سطح اپی تلیال لومن روده موجب افزایش داخل و خارج سلولی GMP می شود. افزایش GMP موجب فعال شدن کانال های کلر نوع ۲ می شود. لیناکلوزید نیز با اثر غیر مسمتیم بر روی کانال های کلر نوع ۲ در درمان IBS با بیوست شدید به کار برده می شود.

■ مثال خانم ۳۳ ساله ای مبتلا به سندروم روده تحریک پذیر با علامت غالب بیوست است. کدامیک از داروهای زیر برای این بیمار مناسب تراست؟ (پرانتزی اسفند ۹۴ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه کربانشاه و همدان])

- الف) لوپیپروستون  
ب) هیوپسیامین  
ج) دی سیکلومین  
د) آلوسترون

الف ب ج د

### دارو درمانی بیماری های التهابی روده

■ آمینوسالیسیلات ها: این داروها حاوی ۵-آمینوسالیسیلیک اسید (5-ASA) بوده و چهت درمان موضعی IBS به کار برده می شوند.

#### مکانیسم عمل

- ۱- مهار تولید پروستاگلاندین ها و لکوتین های التهابی
- ۲- تداخل در تولید سیتوکین های التهابی است.

#### انواع

۱- مسالامین: این دارو در روده کوچک سریعاً جذب می شود در حالی که جذب آن در روده بزرگ بسیار کم است.

۲- پتاسا، آساکول و لیالد: فرآورده های پوشش دار 5-ASA بوده که 5-ASA را به مناطق مختلف روده بزرگ و کوچک می رسانند.

۳- بالسالاژید، اولسالاژین و سولفاسالاژین: این گروه حاوی ۵-ASA که با پیوند آزو (N=N) به یک مولکول دیگر 5-ASA یا سولفایپریدین متصل شده است.

نکته ای بسیار مهم سولفاسالاژین ترکیب 5-ASA با سولفایپریدین بوده، که نسبت به سایر داروهای 5-ASA بیشترین عوارض جانبی را دارد. عوارض جانبی سولفاسالاژین به علت جذب سیستمیک سولفایپریدین است. این عوارض وابسته به دوز بوده و شامل تهوع، اختلالات گوارشی، سرد، آرتراژی، میالژی، سرکوب مغز استخوان، Malaise و واکنش های افزایش حساسیتی شدید است. آمینوسالیسیلات هایی که حاوی سولفایپریدین نیستند، بهتر تحمل می شوند.

■ سایر داروهای: داروهایی دیگری که در درمان IBD به کار برده می شوند، عبارتند از:

- ۱- آنتی بیوتیک ها

### داروهای ضد استفراغ

#### انواع

- ۱- آنتاگونیست های رسپتور D2 دوپامین: متولکلورامید
- ۲- داروهای بلوک کننده فعالیت هیستامین H1: دیفن هیدرامین و فنوتیازین ها
- ۳- داروهای آنتی موسکارینی: اسکوپولامین
- ۴- کورتیکو استروئید ها: دگرامتاژون
- ۵- آگونیست های رسپتور کانابینوئید: درونابینول و نابیلون
- ۶- آنتاگونیست های 5HT3: آنتاگونیست های 5HT3 مانند اندانسترون، گرانی سترنون، دولاسترون و پالونوسترنون به ویژه جهت جلوگیری از تهوع و استفراغ بعد از بی هوشی عمومی و در بیمارانی که شیمی درمانی می شوند، به کار می روند.
- ۷- آنتاگونیست های رسپتور نوروکینین ۱ (NK1): رسپتور نوروکینین ۱ (NK1) در ناحیه CNS در قرار داشته و توسط ماده P و سایر تاکی کینین ها فعال می شود. آپریپیتانت، تنوپیتانت و رولاپیتانت در این گروه قرار دارند. آپریپیتانت در ترکیب با سایر داروهای ضد استفراغ جهت پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از شیمی درمانی تأیید شده است.
- آپریپیتانت موجب خستگی، سرگیجه و اسهال می شود؛ همچنین چون سوبسترا و مهارکننده CYP3A4 است با بسیاری از داروها تداخل دارد.

■ مثال کدامیک از داروهای زیر به عنوان انتخاب اول در پیشگیری از تهوع ناشی از تجویز داروهای ضد سرطان توصیه می شود؟

(پرانتزی اسفند ۹۳ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

- الف) اندانسترون  
ب) دگرامتاژون  
ج) متولکلورامید  
د) دیفن هیدرامین

الف ب ج د

■ مثال کدامیک از دسته دارویی زیر در درمان تهوع و استفراغ شیمی درمانی از طریق مهار اثر ماده P اثر می کند؟ (پرانتزی میان دوره - دی ۹۹)

- الف) آگونیست های گیرنده Neurokinin1 (NK1)  
ب) آنتاگونیست های گیرنده Neurokinin1 (NK1)  
ج) آگونیست های گیرنده 5-HT3  
د) آنتاگونیست های گیرنده 5-HT3

الف ب ج د

### داروهای مؤثر در سندروم روده تحریک پذیر (IBS)

■ سندروم روده تحریک پذیر (IBS): سندروم روده تحریک پذیر (IBS) دوره های عودکننده ناراحتی های شکمی (درد، نفخ، اتساع شکم یا کرامپ) به همراه اسهال یا بیوست (یا هر دو) تظاهر می یابد.

■ استراتژی درمان دارویی: استراتژی درمان دارویی به علائم بیمار بستگی دارد.

■ دی سیکلومین و هیوپسیامین: داروهای آنتی کلینرژیک هستند که به عنوان داروهای ضد اسپاسم چهت درد شکم به کار برده می شوند، اگرچه موثر بودن آنها ثابت نگردیده است.

PLUS

Next Level

## یادم باشد که

## GUIDELINE &amp; BOOK REVIEW

- ۱- درمان درازمدت با داروهای مهارکننده پمپ پروتون (PPI) موجب هیپرگاسترینی می شود.
- ۲- مهارکننده های پمپ پروتون (PPI) ممکن است فراهمی زیستی خوراکی ویتامین B12، دیگوکسین و کتوکونازول را کاهش دهند.
- ۳- بیسموت موجب تغییر رنگ سیاه مدفعه می شود.
- ۴- رژیم درمانی انتخابی برای ریشه کنی H.Pylori شامل موارد زیر است:
- الف) PPI
- ب) کلاریترومایسین
- ج) آموکسی سیلین (یا مترونیدازول در صورت آلرژی به پنی سیلین)
- ۵- متوكلورامید و دمپریدون، آنتاگونیست رسپتور 2D دوپامین بوده و حرکات دستگاه گوارش را تحریک می کنند.
- ۶- تجویز داروهای ضد اسهال در موارد زیر کنتراندیکه است:
- الف) اسهال خونی
- ب) تب بالا
- ج) عوارض سیستمیک
- ۷- آپریتان، آنتاگونیست رسپتور نوروکینین 1 (ND1) بوده و جهت پیشگیری از تهوع و استفراغ بعد از شیمی درمانی به کار برده می شود.
- ۸- دو دارویی که با فعال کردن کانال های کلر نوع ۲ در درمان بیوست ناشی از IBS به کار برده می شوند، عبارتند از:
- الف) لوئی پروستون
- ب) لیناگلوتید
- ۹- مهم ترین عارضه جانبی Natalizumab، لکو آنسفالوپاتی مولتی فوکال پیشرونده (PML) است.
- ۱۰- در بیمارانی که وراپامیل مصرف می کنند، بهترین ملین هیدروکسید منیزیوم است.
- ۱۱- مسالمهاین به علت اثر ضد التهابی موضعی در IBD به کار برده می شود.
- ۱۲- آلوسترون یک آنتاگونیست رسپتور 5-HT3 بوده که در زنان مبتلا به IBS که اسهال دارند، مصرف می گردد.
- ۱۳- دیفنوکسیلات و لوپرامید، آنالوگ های اوپیوئیدی بوده و در درمان اسهال به کار برده می شوند.
- ۱۴- کلاریترومایسین یک آنتی بیوتیک ماقرولیدی بوده که در رژیم های آنتی بیوتیکی برای H.Pylori به کار می رود. آنتی بیوتیک های دیگری که برای ریشه کنی H.Pylori استفاده می شوند، عبارتند از: آموکسی سیلین، تتراسیکلین، مترونیدازول. بیسموت هم عملکرد ضد H.Pylori دارد.
- ۱۵- اوانداسترون که یک آنتاگونیست رسپتور 5-HT3 است، در پیشگیری و درمان استفراغ ناشی از شیمی درمانی استفاده می شود.
- ۱۶- استئاتوره به علت کاهش جذب چربی رخ می دهد و در اثر ترشح ناکافی لیپاز پانکراس می باشد و برای درمان آن می توان از داروی پانکرلیپاز استفاده کرد.
- ۱۷- سوکرالفات یک مولکول کوچک بوده که در اسید معده پلیمریزه شده و بسترس خم را می پوشاند ولذا سرعت التیام زخم را بالا برده و علائم را کم می کند.

۲- گلوکورتیکوئیدها (بودزونید)

۳- آنتی متابولیت های سرکوب کننده اینمنی: آزاتیوپرین، ۶-مرکاپتوبورین (6MP) و متورکسات

۴- داروهای ضد TNF، Adalimumab و گولی موماب

۵- آنتی بادی های منوکلونال

الف) Natalizumab: با مهار اینتگرین ها در لکوسیت ها عمل می کنند. به دلیل عارضه لکو آنسفالوپاتی مولتی فوکال پیشرونده (PML)، این دارو فقط در مبتلایان به کرون شدید و مقاوم به کار برده می شود.

ب) Vedolizumab: مشابه ناتالیزوماب بوده ولیکن بر علیه اینتگرین به صورت متفاوتی عمل می کند. ریسک PML با این دارو بسیار پائین بوده و به همین علت جایگزین ناتالیزوماب شده است. از این دارو به عنوان خط دوم درمان IBD در بیمارانی که داروهای Anti-TNF را تحمل نمی کنند یا به آن پاسخ نمی دهند، استفاده می شود.

## مثال کدامیک از داروهای زیر در کولیت اولسررو تجویز می شود؟

(پرانتزی شهریور ۹۴ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

الف) سولفادیازین

ب) متوكلورامید

ج) سولفاسالارین

الف ب ج د

## داروهای جایگزین آزتیم پانکراس

اسئتاکتوره: به علت ترشح ناکافی لیپاز پانکراس، باز جذب چربی کاهش و دفع آن افزایش می یابد و استئاتوره رخ می دهد.

درومان: برای درمان استئاتوره می توان از لیپاز خوراکی پانکراس که از خوک تهیه می شود (پانکرلیپاز یا پانکراتین)، استفاده کرد.

توجه! لیپاز پانکراس در pH کمتر از ۴، غیرفعال شده، لذا باید همراه با آنتی اسیدها یا داروهای کاهنده اسید یا به صورت کپسول با پوشش رودهای استفاده شود.

## داروهای مهارکننده تشکیل سنگ صفرایی

ا) اورسودیول: تشکیل سنگ های کلسترولی کیسه صفراء را می توان با تجویز اورسودیول (مشتق از اسید صفرایی) کاهش داد. اورسودیول با کاهش ترشح کبدی کلسترول موجب کاهش کلسترول صفراء می شود.

توجه! عوارض ناشی از این دارو ناشایع است.

## داروهای مؤثر در درمان خونریزی واریسی

داروهایی که فشار پورت را کاهش می دهند، جهت درمان خونریزی حاد واریسی به کار برده می شوند:

۱- اکتروتایید: یک آنالوگ سوماتو استاتین بوده که با مکانیسم نامشخص عمل می کند.

۲- بتا بلوكرهای: بتا بلوكرهای مثل پروپر اتولول نیز در درمان خونریزی واریسی مؤثر هستند.



❖ درصد سؤالات فصل ۳۱ در ۲۰ سال اخیر:٪ ۱/۲۳

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

۱- ملاتونین، ۲- کوآنزیم Q10

#### ■ اثرات و کاربردها

- ۱- درمان اختلالات تنفسی (برونشیت و آسم)
- ۲- محرك ضعیف CNS
- ۳- درمان علائم سرماخوردگی و آنفلوآنزا، دیورز و درد استخوان و مفاصل (در طب چینی)

**؟ توجه** آکالالوئیدهای افدرین برای کاهش وزن و بهبود عملکرد ورزشکاران مورد توجه قرار گرفته‌اند، اگرچه مصرف آکالالوئیدهای افدرین به علت عوارض قلبی - عروقی ممنوع است.

**■ عوارض:** عوارض جانبی ناشی از افدرین بوده و شامل سرگیجه، بی‌خوابی، بی‌اشتهاهی، فلاشینگ، پیش قلب، تاکی‌کاردی و احتیابس ادراری است.

**■ توکسیسیته:** در دوزهای بالا، افدرنا موجب افزایش شدید فشارخون، آریتمی‌های قلبی و سایکوز می‌شود.

**■ کنتراندیکاسیون‌ها:** کنتراندیکاسیون‌های افدرنا مشابه افدرین و شامل موارد زیر است: اختلالات اضطرابی، پُرخوری عصبی (بولیمیا)، آریتمی‌های قلبی، دیابت، نارسایی قلبی، هیپرتانسیون، گلوكوم، هیپرتیروئیدی و حاملگی **؟ توجه** در صورت مسمومیت با افدرنا، اسید کردن ادرار موجب افزایش دفع کلیوی است.

#### ■ سیر (Garlic)

سیر (Allium Sativum) آلیسین تولید می‌کند. آلیسین عامل بوی سیر است.

**■ اثرات:** آلیسین دارای اثرات زیر است:

- ۱- مهار HMG - CoA ردکوتاز و ACE
- ۲- مهار تجمع پلاکتی
- ۳- افزایش اکسید نیتریک
- ۴- اثرات فیبرینولیتیک
- ۵- اثرات آنتی‌بیوتیکی
- ۶- کاهش فعال‌سازی کارسینوژن‌ها

#### ■ داروهای گیاهی

##### اکیناسه (Echinacea)

**■ اثرات:** در مطالعات آزمایشگاهی، تولید سیتوکین‌ها را افزایش داده و خاصیت ضدالتهابی دارد.

##### کاربردهای بالینی

- ۱- درمان سرماخوردگی در مراحل اولیه بیماری
- ۲- پیشگیری خفیف (حدود ۱۰٪) از سرماخوردگی

**■ عوارض:** طعم ناخوشایند، عوارض گوارشی، سرگیجه و سردرد از عوارض اکیناسه هستند.

**■ مصرف باحتیاط:** در بیماران مبتلا نقص ایمنی مثل ایدز، میلوم مولتیپل و آرتربیت روماتوئید، اکیناسه باید با احتیاط مصرف شود.

**■ تداخلات دارویی:** هر چند برخی ترکیبات اکیناسه حاوی مقادیر زیادی الکل بوده، اما تداخلات دارویی مشاهده نشده است.

**■ مثال** کدامیک از موارد زیر در آزمایشگاه عملکرد ایمنی را بالا برد و علائم سرماخوردگی را کاهش می‌دهد؟ (پرهوتست کاتزینگ - ترور)

Ginkgo (ب)

Milk Thistle (ج)

Echinacea (الف)

Garlic (ج)

الف (ب) (ج) (د)

##### ■ افودرا (Ma Huang)

ماده شیمیایی اصلی این گیاه، افدرین و سوداوفدرین است. سوداوفدرین به عنوان داروی ضداحتقان به صورت OTC در دسترس است، در حالی که مکمل‌های آکالالوئید افدرین به علت عوارض قلبی - عروقی ممنوع گردیده‌اند.

**■ فارماکولوژی:** فرآورده‌های افدرنا اثری شبیه به افدرین و سوداوفدرین داشته، یعنی نوراپی‌نفرين از پایانه‌های عصبی سمپاتیک آزاد می‌گردد.



## گیاه خار مریم (Milk Thistle)

### اثرات

- ۱- کاهش پُراکسیداسیون چربی
- ۲- از بین بدن رادیکال‌های آزاد
- ۳- افزایش سوپوواکسیداز دیسموتاز
- ۴- مهار تولید لکوتربین‌ها
- ۵- افزایش فعالیت RNA پُلی مراز هپاتوسیت‌ها

۶- محافظت در برابر آسیب کبدی ناشی از الکل، استامینوفن و قارچ آمانیتا

**کاربرد بالینی:** ترکیب تجاری این گیاه به نام Silybin به عنوان آنتی‌دوت مسمومیت با قارچ آمانیتا فالیدوس به کاربرده می‌شود.

**عوارض:** مدفعه با قوام شُل (Loose stool)



## علف چای (St. John's wort)

حاوی مواد مؤثر هیپرسرین هیپرفورین است.

### اثرات

- ۱- کاهش باز جذب سروتونین، آدرنرژیک و دوپامین
- ۲- مصرف طولانی مدت آن موجب Downregulation آدنورسپتورها و Upregulation رپتورهای 5-HT می‌شود.
- ۳- اثر ضدافسردگی در افسردگی‌های خفیف تا متوسط
- ۴- هیپرسرین بعد از فعال شدن با نور ممکن است اثر ضدویروسی و ضدسرطان داشته باشد.

**عوارض جانبی:** عوارض جانبی خفیف گوارشی و حساسیت به نور گزارش شده است.

### کتراندیکاسیون‌ها

- ۱- بیماران تحت درمان با داروهای MAO و SSRI
- ۲- بیماران با سابقه اختلالات دوقطبی
- ۳- بیماران با سابقه اختلالات سایکوتیک

**تداخلات دارویی:** محتویات این گیاه ایزومرهای سیتوکروم P450 و ناقل P-گلیکوپروتئین را القاء کرده و اثرات OCP، سیکلوسپورین، دیگوکسین، مهارکننده‌های پروتئاز HIV و وارفارین را کاهش می‌دهند.



## Saw Palmetto

### اثرات

- ۱- مهارکننده ۵-ردوکتاز هستند.
- ۲- آنتاگونیست رپتورهای آندروژن هستند.
- ۳- این گیاه در مبتلایان به BPH ممکن است عملکرد دستگاه ادراری و جریان ادرار را بهبود بخشد.
- ۴- گیاه Saw Palmetto اثری بر روی PSA ندارد.

**عوارض:** درد شکمی همراه با دیسترس گوارشی، کاهش میل جنسی، سردرد و هیپرتانسیون در کمتر از ۳٪ بیماران گزارش شده است.

**مثال** یک مرد ۶۷ ساله به علت مشکل در شروع ادرار و احساس فوریت مراجعت کرده است. در معاینات، تشخیص BPH تأیید گردیده است. بیمار ترجیح می‌دهد که از داروهای شیمیایی و صنعتی استفاده نکند. داروی گیاهی که می‌توان

۷- کاهش کلسترول (در مقایسه با دارونما)  
۸- کاهش تجمع پلاک‌های آتروسکلروزی در بیماران با بیماری کرونری پیشتره

**توجه:** طبق نتایج یک مطالعه در افراد با افزایش متoste LDL، سیر تأثیری در کاهش LDL نداشته است.

**توجه:** اثرات سیر بر روی مرگ و میر، سکته مغزی و MI مطالعه نشده است.

**عوارض:** تهوع، هیپوتانسیون و واکنش‌های آلرژیک ممکن است رخدهد.

**تداخلات دارویی:** به علت اثرات ضد پلاکت، در افرادی که داروهای

ضدپلاکتی مصرف می‌کنند باید با احتیاط استفاده شود.



## جینگو (Ginkgo)

از برگ گیاه "Ginkgo biloba" تولید می‌شود.

۱- در مطالعات آزمایشگاهی، جینگو آنتی‌اکسیدان، جاذب رادیکال‌های آزاد و افزایش‌دهنده اکسید نیتریک است.

۲- در مطالعات حیوانی دارای اثرات زیر بوده است:

(الف) کاهش دهنده ویسکوزیته (غلظت) خون

(ب) تغییر در نوروترانسمیترهای CNS از جمله سروتونین، نوراپی‌نفرین، استیل‌کولین و دوپامین

**کاربردهای بالینی**

۱- درمان لنگش متناوب

۲- درمان پیشگیرانه در کاهش مارکرهای استرس اکسیداتیو مرتبط با جراحی با پس کرونری

۳- درمان اختلالات شناختی و دمانس (در پیشگیری از دمانس مؤثر نبوده است).

**عوارض:** عوارض گوارشی، اضطراب، بی‌خوابی و سرد در

**موارد منع و احتیاط در مصرف**

۱- به علت خواص ضدپلاکتی، در بیماران تحت درمان با داروهای ضدپلاکت و آنتی‌کوآگولان باید با احتیاط استفاده شود.

۲- جینگو، تشنج‌زا بوده، لذا در بیماران با سابقه تشنج کتراندیکه است.



## Ginseng (Ginseng)

**کاربردهای بالینی**

۱- بهبود عملکرد جسمی و روحی

۲- پیشگیری از سرماخوردگی

۳- کاهش قندخون پس از غذا

۴- پیشگیری از سرطان و بهبود خستگی ناشی از سرطان

**عوارض استرتوژنی:** درد پستان و خونریزی از واژن

**عوارض در دوزهای بالا (بیشتر از ۳g در روز):** بی‌خوابی، عصبانیت و هیپرتانسیون

**موارد منع و احتیاط در مصرف:** جینسینگ در بیماران تحت درمان با داروهای آنتی‌کوآگولان، ضدفسارخون، کاهنده قندخون و داروهای روانپرکشی باید با احتیاط مصرف شود.

## جدول ۳۱-۱. کاربردهای داروهای کیاهی و مکمل‌های غذایی

نام دارو	کاربرد
Echinacea	کاهش مدت و شدت علائم سرماخوردگی
Ephedra (ma huang)	درمان بیماری‌های ریوی مثل برونشیت و آسم، تحریک‌کننده CNS (استفاده به عنوان مکمل را منع کرده است).
Garlic (سیر)	کاهش کلسترول و آترواسکلرول
Ginkgo	در درمان لنگش متناوب، نارسایی مغزی و دمانتس به کار برده می‌شود.
Ginseng	بهبود کارایی فیزیکی و ذهنی (منتال)
Milk thistle	محدوه کردن آسیب کبدی، آنتی‌دوت مسمومیت با فارج آمانیتا
Saw palmetto	بهبود علائم BPH
St. John's wort	درمان افسردگی خفیف تا متوسط
Coenzyme Q10	بهبود بیماری‌های ایسکمیک قلب و بیماری پارکینسون
Glucosamine	کاهش درد استئوآرتیت (فورمولاسیون سولفات)
Melatonin	کاهش علائم Jet lag و بهبود خواب

■ **تداخلات دارویی:** در صورت مصرف هم‌زمان گلوك‌آمین با وارفارین، ممکن است INR افزایش یابد.

■ **مثال:** کدامیک از موارد زیر جهت درمان استئوآرتیت به کار برده شده و در ترکیب گلوك‌آمینوگلیکان غضروف ممکن است نقش داشته باشند؟ (پرهتسست کاتزونگ - ترور)

- (الف) Glucosamine  
(ب) Melatonin  
(ج) Nicotinic acid  
(د) Coenzyme Q10

الف ب ج د



## ملاتونین

ملاتونین یک مشتق سروتونین بوده که چرخه خواب و بیداری را تنظیم می‌کند و هم‌زمان با تاریکی (از ساعت ۹ شب تا ۴ صبح) ترکیب می‌شود.

■ **کاربردهای بالینی**

۱- ملاتونین جهت پیشگیری از اختلالات خواب در مسافت‌های طولانی (Jet lag) و همچنین درمان بی‌خوابی به کار برده می‌شود. در مبتلایان به اختلالات خواب، ملاتونین، شروع، مدت و کیفیت خواب را بهتر می‌کند.

۲- راملتون و تاسیملیتون آگونیست رسپتور ملاتونین هستند که برای درمان اختلالات خواب توسط FDA تأثید شده‌اند.

- ۳- سایر اثرات احتمالی ملاتونین، عبارتند از:
- جلوگیری از حاملگی
  - کاهش فرآیند پیری

برای رفع علائم ادراری ناشی از BPH استفاده نمود، کدامیک از موارد زیر است؟ (پرهتسست کاتزونگ - ترور)

- (الف) Ginseng  
(ب) Saw Palmetto  
(ج) Milk Thistle  
(د) Echinacea

الف ب ج د

## مکمل‌های غذایی

## کوآنزیم Q10

یک آنتی‌اکسیدان بوده که به عنوان یک کوفاکتور در چرخه انتقال الکترون از میتوکندری عمل می‌کند.

■ **کاربردها**

- ۱- فشارخون سیستولیک و دیاستولیک را به میزان کمی کاهش می‌دهد.
- ۲- در درمان بیماری عروق کرونر و آنژین پایدار مزمن به کار می‌رود.
- ۳- در درمان نارسایی قلب مؤثر نیست.
- ۴- موجب کاهش درد عضلانی در میوپاتی ناشی از استاتین‌ها می‌شود.
- ۵- در درمان پارکینسون به کار برده می‌شود.

■ **عواض جانبی:** اختلالات گوارشی مهمترین عارضه جانبی کوآنزیم Q10 است، عواض نادر کوآنزیم Q10 شامل راش، ترموبوسیتیپینی، تحریک پذیری، سرگیجه و سردرد هستند. به علت شباهت به ویتامین K، اثرات وارفارین را کم می‌کند.

■ **مثال:** آقایی ۴۵ ساله در حال درمان با آنورواستاتین است. او علاوه شدیدی به وزنه برداری دارد ولی با علم به عواض دارویی که مصرف می‌کند، نگران احتمال بالای وقوع میوپاتی است. از شما در مورد وجود دارویی که بتواند از این عارضه پیشگیری کند، می‌پرسد؛ شما می‌گویید آنتی‌اکسیدانی در بازار وجود دارد که در مطالعات بالینی درد حاصل از میوپاتی ناشی از استاتین‌ها را کاهش داده است. این مکمل کدام است؟ (پرانترنی اسفند ۹۷ - قطب ۴ کشوری (دانشگاه اهواز))

- (الف) Glucosamine  
(ب) Coenzyme Q10  
(ج) Melatonin  
(د) Tyrsine

الف ب ج د

## گلوك‌آمین

گلوك‌آمین پیش‌ساز قندهای حاوی نیتروژن از جمله گلیکوکلیکان گلیکان‌ها بوده که بخش قابل توجهی از بافت همبند از جمله غضروف و مفاصل هستند.

■ **کاربرد بالینی:** گلوك‌آمین در درمان درد ناشی از استئوآرتیت به کار برده می‌شود.

■ **عواض**

- ۱- گلوك‌آمین گاه‌هاً موجب اسهال و تهوع می‌شود، اما به خوبی تحمل می‌شود.
- ۲- واکنش حساسیتی در افرادی که به صدف حساسیت دارند.

www.kaci.ir

PLUS

Next Level

## یادم باشد که

## GUIDELINE &amp; BOOK REVIEW

- ۱- اکیناسه در پیشگیری و درمان سرماخوردگی مؤثر است.
- ۲- آکالوئیدهای افردین برای کاهش وزن و بهبود عملکرد وزشکاران مورد توجه قرار گرفته‌اند، اگرچه مصرف آکالوئیدهای افردین به علت عوارض قلبی - عروقی ممنوع است.
- ۳- Milk Thistle به عنوان آنتی‌دوت مسمومیت با فارچ آمانیتا فالیدوس به کار برده می‌شود.
- ۴- St.John's Wort موجب کاهش بازجذب سروتونین می‌شود، لذا شبیه به داروهای SSRI عمل می‌کند و برای درمان افسردگی خفیف تا متوسط استفاده می‌شود.
- ۵- OCP اثرات St.John's Wort مهارکننده‌های پروتئاز HIV و وارفارین را کاهش می‌دهد.
- ۶- Saw Palmetto در بهبود علائم ناشی از BPH مؤثر است.
- ۷- کوانزیم Q10 دارای اثرات مفید زیر است:
  - الف) کاهش درد عضلانی در میوپاتی ناشی از استاتین‌ها
  - ب) درمان پارکینسون
  - ج) کاهش فشارخون سیستولیک و دیاستولیک به میزان کم
  - د) بهبود بیماری‌های ایسکمیک قلب
- ۸- گلوکزامین در درمان درد ناشی از استئوآرتریت به کار برده می‌شود.
- ۹- سیر موجب کاهش کلسترون و آترواسکلروز می‌شود.
- ۱۰- Ginkgo جهت درمان لنگش متفاوت استفاده می‌شود.
- ۱۱- ملاتونین جهت پیشگیری از اختلالات خواب در مسافت‌های طولانی (Jet lag) و همچنین درمان بی‌خوابی به کار برده می‌شود.

- درمان عفونت HIV، افسردگی و کانسر
  - محافظت در مقابل استرس‌های اکسیداتیو
  - کاهش اضطراب قبل و بعد از جراحی در بالغین
- عوارض

- ۱- ملاتونین موجب سدیشن، سردد و خواب آلودگی در طی روز می‌شود.
  - ۲- ملاتونین از افزایش LH در میانه سیکل قاعدگی جلوگیری می‌کند، لذا در زنان حامله یا کسانی که تمایل به بارداری دارند، نباید به کار برده شود.
  - ۳- چون ملاتونین میزان پرولاکتین را کاهش می‌دهد، نباید در زنان شیرده مصرف شود.
  - ۴- مصرف طولانی ملاتونین در مردان، کیفیت اسپرم را کم می‌کند.
  - ۵- ملاتونین بر روی فشارخون مؤثر بوده، لذا در بیمارانی که داروهای تدفشارخون مصرف می‌کنند، باید فشارخون مانیتور شود.
- تداخلات دارویی: ملاتونین به وسیله سینوکروم P450 متاپولیزه شده و ممکن است موجب تداخلات دارویی شود.

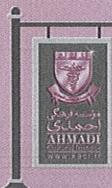
■ مثال خانم ۳۲ ساله به دلیل سفر به کشوری با اختلاف ساعت ۱۱ ساعته دچار اختلال سیکل خواب و بیداری گردیده است. تجویزیک مشتق سروتونین در رفع بی‌خوابی و عوارض Jet lag مؤثر بوده است. این ترکیب کدام است؟ (دستیاری - اسفند ۹۷)

الف) Jinseng (ب) Coenzyme Q10  
ج) Jinko (د) Melatoninine

الف ب ج د

یادداشت::

## راه‌های خرید مستقیم از مؤسسه فرمانکی انتشاراتی دکتر کامران احمدی



مراجعه مستقیم به مؤسسه

از طریق سایت مؤسسه به آدرس

Www.kaci.ir

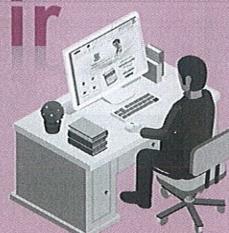
تهران، خیابان شهروردي شمالی بالاتر از چهار راه  
مطهری کوچه تهمتن پلاک ۷، کد پستی: ۱۵۷۷۶۴۶۵۱۱



از طریق تماس تلفنی و سفارش تلفنی

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ • ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸

۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ • ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹



در هر کجای ایران که باشید در سرعترين زمان ممکن درخواست شما به دستان خواهد رسيد. با خرید مستقیم از مؤسسه از بيشترین میزان تخفيف بهره مند خواهید شد.



# راههای خرید مستقیم از مؤسسه فرهنگی انتشاراتی

## دکتر کامران احمدی



از طریق سایت مؤسسه  
[www.kaci.ir](http://www.kaci.ir)



مراجعه مستقیم به مؤسسه  
تهران، خیابان سهروردی شمالی  
بالاتر از چهار راه مطهری  
کوچه تهمتن، پلاک ۷



از طریق سفارش تلفنی

۸۸۵ ۳۰ ۱۲۴ • ۸۸۵ ۴۳ ۶۳۸

۸۸۷ ۵۹ ۲۷۷ • ۸۸۷ ۵۴ ۳۱۹

✓ در هر کجای ایران که باشد، در سریعترین زمان ممکن سفارش شما به دستان خواهد رسید.

✓ با خرید مستقیم از مؤسسه، بیشترین میزان تخفیف را بهره مند خواهید شد.